

15.28 Aşağıdaki tepkimelerin ana ürünlerini belirtiniz.

- (a) Stiren + HCl \longrightarrow
 (b) 2-Bromo-1-fenilpropan + C₂H₅ONa \longrightarrow
 (c) C₆H₅CH₂CHOHCH₂CH₃ $\xrightarrow{\text{HA, ISI}}$
 (d) (c)'nin ürünü + HBr $\xrightarrow{\text{peroksitler}}$
 (e) (c)'nin ürünü + H₂O $\xrightarrow{\text{ISI, HA}}$
 (f) (c)'nin ürünü + H₂ (1 eşdeğer mol) $\xrightarrow[25^\circ\text{C}]{\text{Pt}}$
 (g) (f)'nin ürünü $\xrightarrow[(2) \text{H}_3\text{O}^+]{(1) \text{KMnO}_4, \text{HO}^-, \text{ISI}}$

15.29 Benzenle başlayarak, aşağıdaki bileşiklerin her birinin sentezini tasarlayınız.

- (a) İzopropilbenzen (h) *m*-Dinitrobenzen
 (b) *ter*-Bütilbenzen (i) *m*-Bromonitrobenzen
 (c) Propilbenzen (j) *p*-Bromonitrobenzen
 (d) Bütilbenzen (k) *o*-Klorobenzen-sülfoik asit
 (e) 1-*ter*-Bütil-4-klorobenzen (l) *o*-Kloronitrobenzen
 (f) 1-Fenilsiklopropan (m) *m*-Nitrobenzen-sülfoik asit
 (g) *trans*-2-Fenilsiklopentanol

15.30 Stirenle başlayarak, aşağıdakilerden her birinin sentezini tasarlayınız.

- (a) C₆H₅CHClCH₂Cl (h) C₆H₅CH₂CH₂D
 (b) C₆H₅CH₂CH₃ (i) C₆H₅CH₂CH₂Br
 (c) C₆H₅CHOHCH₂OH (j) C₆H₅CH₂CH₂I
 (d) C₆H₅CO₂H (k) C₆H₅CH₂CH₂CN
 (e) C₆H₅CHOHCH₃ (l) C₆H₅CHDCH₂D
 (f) C₆H₅CHBrCH₃ (m) Sikloheksilbenzen
 (g) C₆H₅CH₂CH₂OH (n) C₆H₅CH₂CH₂OCH₃

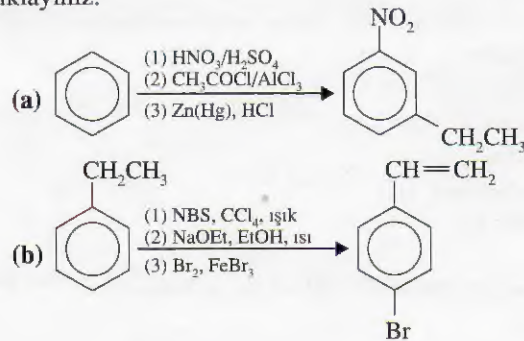
15.31 Toluenle başlayarak, aşağıdakilerin her birinin sentezini tasarlayınız.

- (a) *m*-Klorobenzoik asit (f) *p*-İzopropiltoluen (*p*-kümen)
 (b) *p*-Metilasetofenon (g) 1-Sikloheksil-4-metilbenzen
 (c) 2-Bromo-4-nitrotoluen (h) 2,4,6-Trinitrotoluen (TNT)
 (d) *p*-Bromobenzoik asit (i) 4-Kloro-2-nitrobenzoik asit
 (e) 1-Kloro-3-triklorometilbenzen (j) 1-Bütil-4-metilbenzen

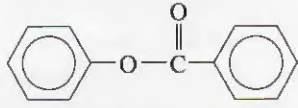
15.32 Anilinle başlayarak, aşağıdakilerin her birinin sentezini tasarlayınız.

- (a) *p*-Bromoanilin (d) 4-Bromo-2-nitroanilin
 (b) *o*-Bromoanilin (e) 2,4,6-Tribromoanilin
 (c) 2-Bromo-4-nitroanilin

15.33 Aşağıdaki her iki sentez de başarısız olacaktır. Her birinde neyin yanlış olduğunu açıklayınız.

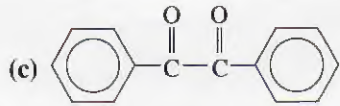
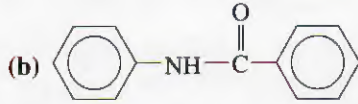
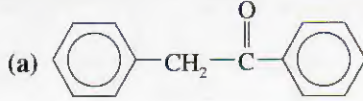


- 15.34** Fenilbenzoatın bir halkası diğerinden daha kolay elektrofilik aromatik yer değiştirmeye uğrar. (a) Bu halka hangisidir? (b) Cevabınızı açıklayınız.

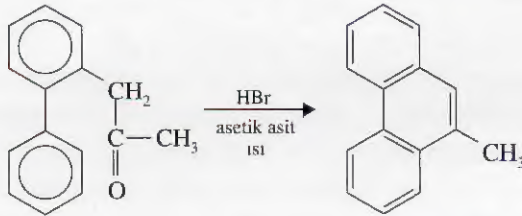


Fenil benzoat

- 15.35** Aşağıdaki bileşikler Br_2 ve FeBr_3 ile halka bromlamasına uğratıldıklarında hangi ürünün (veya ürünleri) oluşmasını beklersiniz?



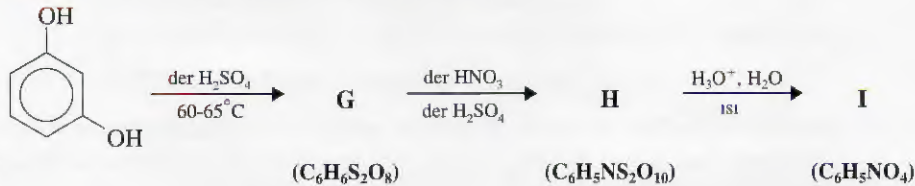
- 15.36** Pek çok polisiklik aromatik bileşik **Bradsher tepkimesi** veya **aromatik siklodehidrasyon** olarak bilinen halkalaşma tepkimesi ile sentezlenmiştir. Bu yöntem 9-metilfenantrenin aşağıdaki sentezi ile gösterilebilir.



9-Metilfenantren

Bu tepkimede arenyum iyonu bir ara üründür ve son basamak alkolün dehidrasyonunu içerir. Bradsher tepkimesi için verilen yukarıdaki örnek için mantıklı bir mekanizma öneriniz.

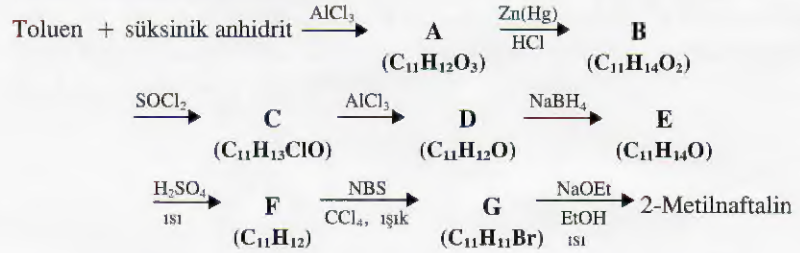
- 15.37** G-I Bileşiklerinin yapılarını bulunuz.



- 15.38** 2,6-Diklorofenol iki kene türünün (*Amblyomma americanum* ve *A. maculatum*) dişilerinden izole edilmiştir ve bu maddenin bir seks çekicisi olduğu bilinmektedir. Her bir dişi keneden yaklaşık 5 ng 2,6-diklorofenol elde edilir. Bu miktardan daha fazlasına ihtiyacınız olduğunu varsayınız ve bunun içinde 2,6-diklorofenolün fenolden başlayan bir sentezini tasarlayınız (*İpucu*: Fenol 100°C 'da sülfolandığında ürün başlıca *p*-hidroksibenzensülfonik asittir.)

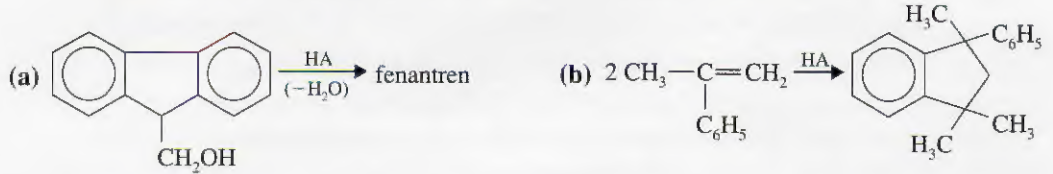
15.39 Hidrojen halojenürün (hidrojen bromür veya hidrojen klorür) 1-fenil-1,3-bütadiene katılması (sadece) 1-fenil-3-halo-1-büten verir. (a) Bu ürünün oluşumunu açıklayan bir mekanizma yazınız. (b) Bu, bütadien sistemine 1,4 veya 1,2 katılması mıdır? (c) Tepkimenin ürünü en kararlı karbokasyon ara ürünü oluşumu ile uyumlu mudur? (d) Tepkime kinetik kontrollü mü yoksa denge kontrollü müdür? Açıklayınız.

15.40 2-Metilnaftalin toluenden aşağıdaki tepkime sırası ile sentezlenebilir. Her bir ara ürünün yapısını yazınız.

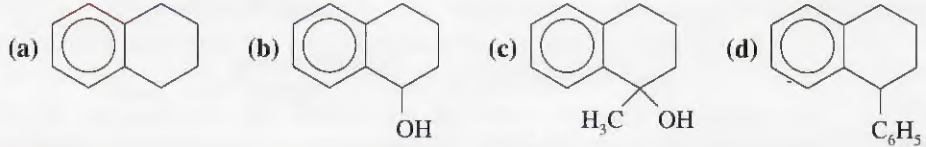


15.41 Dimetilbenzenin (bir ksilen) halka nitrolanması sadece bir nitrodimetilbenzen verir. Bu dimetilbenzenin yapısı nedir?

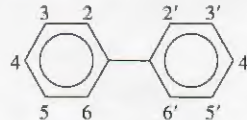
15.42 Aşağıdaki tepkimeleri açıklayan mekanizmaları yazınız.



15.43 α -Tetralon ile başlayarak aşağıdakilerin her birini nasıl sentezleyeceğinizi gösteriniz (Altbölüm 15.9).

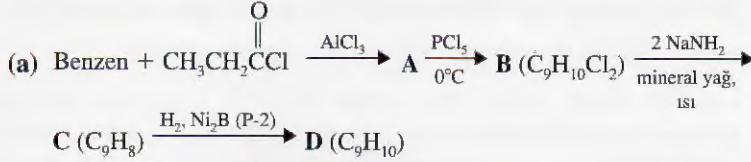


15.44 Fenilbenzen ($\text{C}_6\text{H}_5 - \text{C}_6\text{H}_5$) bileşiği *bifenil* olarak isimlendirilir ve halkalar aşağıdaki gibi numaralandırılır.

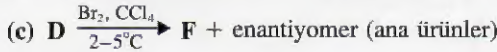
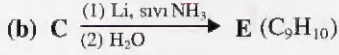


Süstitüe bifeniller hakkında aşağıdaki soruları cevaplamak için modeller kullanınız. (a) Belirli büyük gruplar *orto* konumlarının üç veya dördünde bulunursa (yani, 2, 6, 2' ve 6') süstitüe bifenil enantiyomerik yapılarda bulunabilir. Enantiyomerik yapılarda bulunan bifenillere örnek, 2- NO_2 , 6- CO_2H , 2'- NO_2 , 6'- CO_2H süstitüentleri bulunduran bifenildir. (b) Bundan sorumlu olan etkenler nelerdir. (b) 2-Br, 6- CO_2H , 6'-H bulunduran bifenilin enantiyomerik yapılarda bulunmasını bekler misiniz? (c) 2- NO_2 , 6- NO_2 , 2'- CO_2H , 6'-Br bulunduran bifenil enantiyomerik yapılara ayrılamaz (yarılamaz) Niçin? Açıklayınız.

15.45 A–G Bileşiklerinin yapılarını (uygun olduğunda stereokimyasıyla) yazınız.



(İpucu: C bileşiğinin ^1H NMR spektrumu δ 7,20'de bir çoklu (5H) ve δ 2,0'da bir birli (3H) içerir.



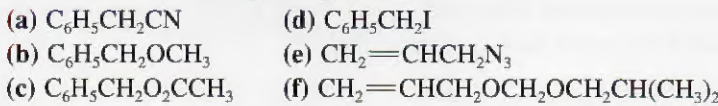
15.46 Sikloheksenin asetil klorür ve AlCl_3 ile etkileştirilmesi molekül formülü $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}$ olan bir ürün verir. Bu ürünün bir baz ile etkileştirilmesi ise 1-asetilsiklohekseni oluşturur. Bu tepkime sıralarının her iki basamağı için mekanizma öneriniz.

15.47 *ter*-Bütil grubu, bazı aromatik bileşiklerin sentezlerinde bir kapatıcı grup olarak kullanılır. (a) *ter*-Bütil grubunu nasıl katarsınız? (b) Nasıl çıkarırsınız? (c) Bir kapatıcı grup olarak *ter*-bütil grubunun SO_3H grubuna göre olumlu yanları nelerdir?

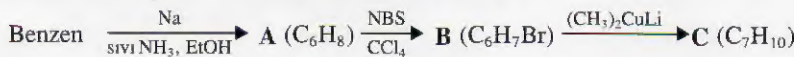
15.48 Toluen oda sıcaklığında sülfolandığında (derişik H_2SO_4 ile) tepkime ürününün yaklaşık %95'i orto ve para yer değiştirme ürünleridir. Daha yüksek sıcaklık ($150-200^\circ\text{C}$) ve daha uzun tepkime süresi uygulanırsa, ürünün yaklaşık %95'i meta (başlıca) ve para yer değiştirme ürünüdür. Bu farklılığının nedenini açıklayınız. (İpucu: *m*-Toluensülfonik asit en kararlı izomerdir).

15.49 Bir C—D bağının kırılması bir C—H bağının kırılmasından zordur ve sonuçta C—D bağlarının kırıldığı tepkimeler, C—H bağının kırıldığı tepkimelerden daha yavaştır. Perdöteryobenzenin (C_6D_6) normal benzenle (C_6H_6) aynı hızda nitrolandığı gözleminde hareket ettiğinizde nasıl bir mekanizma bilgisine ulaşırsınız.

15.50 Benzil bromür veya allil bromürden başlayarak aşağıdaki bileşiklerin her birini nasıl sentezleyeceğinizi gösteriniz.

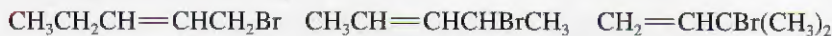


15.51 A, B ve C Bileşiklerinin yapılarını bulunuz?



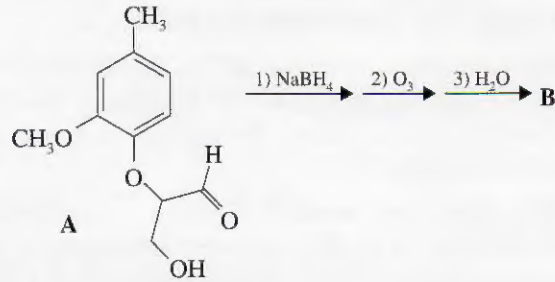
15.52 1,1,1-Trifeniletanolü eser miktarda kuvvetli asit içeren etanolle ısıttığınızda 1-etoksi-1,1,1-trifenilmetan oluşur. Bu ürünün oluşumunu açıklayan akla yatkın bir mekanizma yazınız?

15.53 (a) Bir $\text{S}_\text{N}2$ tepkimesinde aşağıdaki halojenürlerin hangisinin en etkin olması beklersiniz? (b) $\text{S}_\text{N}1$ Tepkimesinde hangisi en etkindir? Cevaplarınızı açıklayınız.



15.54 Asetanilit aşağıdaki sırada bir seri tepkimeye sokulmuştur. (a) der. H_2SO_4 ; (b) HNO_3 , ısı; (c) H_2O , H_2SO_4 , ısı sonra OH^- . Son ürünün ^{13}C NMR spektrumu altı sinyal verir. Son ürünün yapısını yazınız.

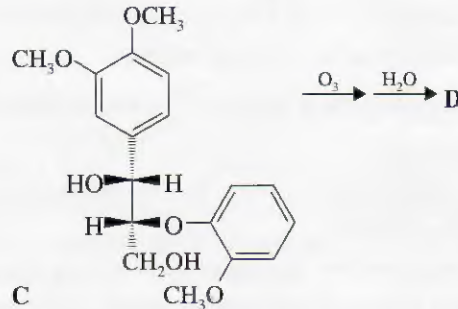
***15.55** Ligninler doğal bileşiklerle selüloz liflerinin bağlandığı pek çok tipteki kerestenin esas bileşenleri olan makromoleküllerdir. Ligninler değişik küçük moleküllerden (pek çoğunda fenilpropan iskeleti olan) oluşur. Bu öncü moleküller değişik şekillerde kovalent bağlarla bağlanmış olarak bulunurlar ve karmaşık olan ligninleri oluştururlar. Lignin ozonlandığında birçok ürün elde edilir. Bu bileşiklerden biri olan **B** bileşiğinin oluşumunu açıklamak için **A**, lignin bileşiği modeli olarak alınarak aşağıdaki tepkimelere maruz bırakılmıştır. **B** nin yapısı nasıl olabilir?



Gaz kromografi–kütle spektroskopisi (GC/MS) için **B**'yi yeteri kadar uçucu yapmak amacıyla (Altbölüm 9.17) **B** önce, M^+ : 308 m/z olan tris(*O*-trimetilsilil) türevine dönüştürülür [“Tris”, belirtilen kompleks grubun (örneğin, burada trimetilsilil grupları) üç tane olduğu anlamına gelir. İtalik büyük *O* bunların esas bileşiğin oksijen atomlarına bağlandığı ve hidrojen atomlarının yerini aldığı anlamındadır. Benzer şekilde ön ek “bis” iki kompleks grubun varlığını belirtir ve “tetrakis” (aşağıdaki soruda kullanılmıştır) dört anlamına gelir.] **B**'nin İR spektrumu 3400 cm^{-1} de geniş bir soğurma bandı; 1H NMR spektrumu δ 3,6 da bir tek çoklu pik verir.

B'nin yapısı nedir?

***15.56** Ligninde çok, sık rastlanan birim olan **C** bileşiği model olarak kullanıldığında, **C** ozonlanırsa **D** elde edilir. Değişik yollarla, böyle bir lignin biriminin üç karbon yan zincirinin stereokimyasının, böyle bir yükseltgenme esnasında tamamen değişmeden kaldığı tespit edilmiştir.



GC/MS'de, **D** M^+ 'sı 424 m/z olan tetrakis(*O*-trimetilsilil) türevine dönüştürülmüştür. **D**'nin İR spektrumu 3000 cm^{-1} 'de (geniş, kuvvetli) ve

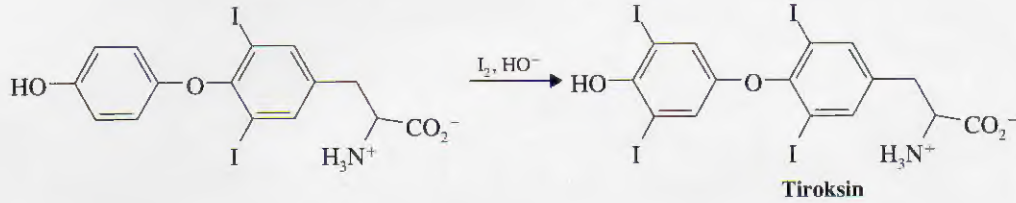
1710 cm^{-1} 'de (kuvvetli) bandlar içerir. **D**'nin ^1H NMR spektrumu, D_2O ile etkileştirildikten sonra, δ 3,7 de (çoklu 3H) ve δ 4,2 de (ikili, 1H) içermektedir. DEPT ^{13}C NMR spektrumları δ 64 (CH_2), δ 75 (CH), δ 82 (CH) ve δ 177'de (C) sinyaller vermiştir.

D'nin yapısını stereokimyasıyla birlikte bulunuz?

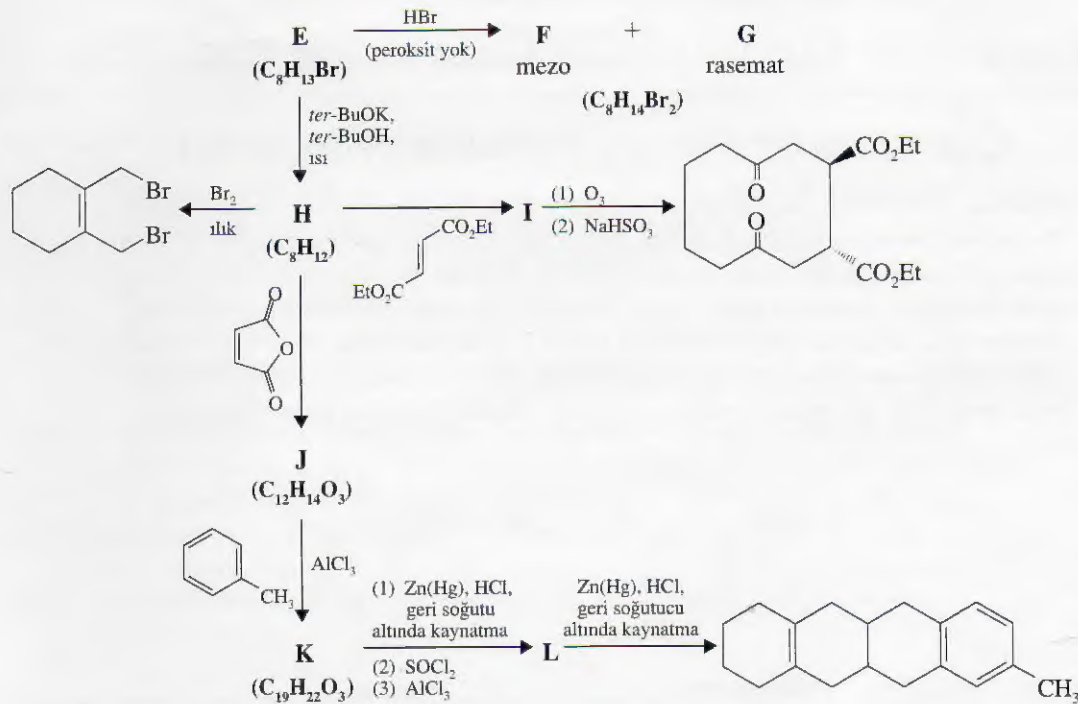


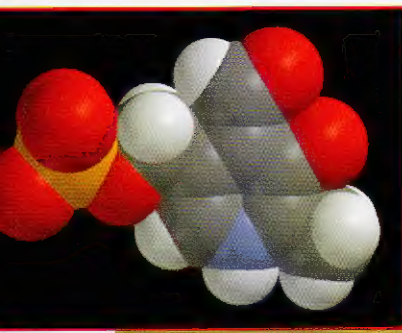
ÖĞRENME GRUBU PROBLEMLERİ

- Metabolik hızı düzenlemeye yardım eden bir tiroit hormonu olan tiroksinin yapısı, doğal tiroksinle aynı yapıda olduğuna inanılan sentetik bir bileşik ile karşılaştırılarak kısmen tayin edilmiştir. Harington ve Barger'in tiroksinin laboratuvar sentezinin son basamağı aşağıda gösterilmiştir ve bu, bir elektrofilik aromatik yer değiştirme içerir. Bu basamak için ayrıntılı bir mekanizma yazınız ve iyot yer değiştirmesinin fenolik hidroksil grubuna göre niçin orto konumunda olduğunu, aril eterin oksijenine göre orto konumda olmadığını açıklayınız. [Besinlerimizde (yani iyotlu tuzda) iyotun gerekli olmasının bir nedeni tiroksinin biyosentezi için gerekli olmasıdır.]



- Toluen ve diğer gerekli reaktiflerden 2-kloro-4-nitrobenzoik asiti sentezleyiniz.
- Aşağıdaki sentez sürecinde **E** – **L** bileşiklerinin yapılarını bulunuz.

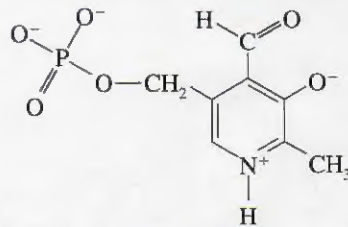




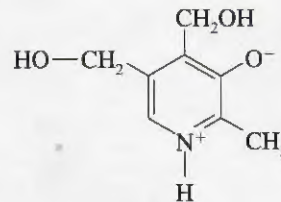
Aldehitler ve Ketonlar I. Karbonil Grubuna Nükleofilik Katılma

Çok Yönlü Bir Vitamin, Piridoksin (Vitamin B₆)

Piridoksal fosfat (PLP) bir çok enzim tarafından yönetilen kimyanın tam merkezindedir. Bir çoğumuz koenzim piridoksal fosfatı, gıdamızda kendisinden türetilen piridoksin veya vitamin B₆ ile olan yakın ilgisinden dolayı biliriz. Buğday, B₆ vitamini açısından iyi bir besin kaynağıdır. Piridoksal fosfat (yukarı köşedeki fotoğrafta gösterilmiştir) aldehit ailesinin bir üyesi olmasına rağmen, biyolojik kimya içerisine girdiğinde, çoğu kez, bir imin olarak adlandırılan karbon-azot ikili bağına sahip, aldehit ile yakından ilişkili bir fonksiyonel grup içerir. Bu bölüm boyunca, aldehitleri, iminleri ve ilgili grupları öğreneceğiz.

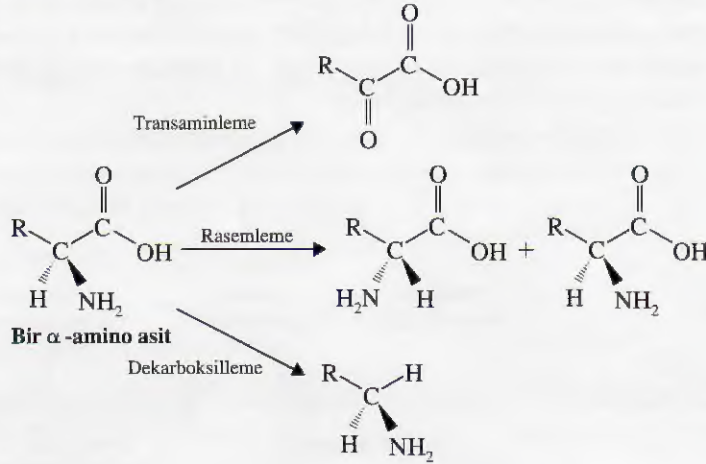


Piridoksal fosfat



Piridoksin

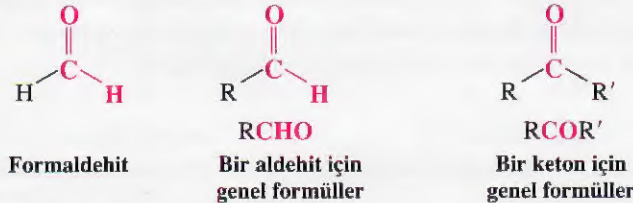
PLP'nin yer aldığı bazı enzimatik tepkimeler; amino asitleri, sitrik asit çevriminde ve diğer yollarda kullanılan ketonlara çeviren *transaminlemeler*; histamin, dopamin ve serotonin gibi sinir iletişimcilerin biyosentezi için amino asitlerin *dekarboksillenmesi*; ve bakterideki hücre duvarlarının biyosentezi için gerekli olduğu gibi, amino asit stereomerkezlerinin *rasemlenmesi*dir.



Bütün bu tepkimelerde, diğer pek çok tepkimede de, PLP'nin asıl görevi elektron yoğunluğu için bir oluk gibi davranarak, karbanyon ara ürününü kararlı hale getirmektir. Bu dönüşümlerin aşamaları daha sonra bu bölümde (bkz. Altbölüm 16.8) "Piridoksal Fosfatın Kimyası"nda daha ayrıntılı açıklanacaktır. PLP'nin bütün tepkimeleri, biyolojik süreçlerin organik kimyayı nasıl uyguladıklarının şahane örnekleridir.

16.1 GİRİŞ

En basit aldehit olan formaldehit hariç, bütün aldehitler, bir tarafından bir karbona diğer tarafından bir hidrojene bağlı bir karbonil grubuna, $\text{C}=\text{O}$, sahiptir. Ketonlarda karbonil grubu iki karbon atomu arasında yer alır.



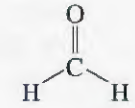
Önceki bölümler bize karbonil bileşikler kimyası hakkında bir öngörü vermişlerse de, şimdi onların kimyası daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Bunun nedeni: Karbonil grubunun kimyası, sonraki bölümlerin pek çoğunun kimyasının merkezini oluşturur.

Bu bölümde dikkatimiz, aldehitlerin ve ketonların hazırlanmasına, onların fiziksel özelliklerine ve özellikle onların karbonil grubunda meydana gelen nükleofilik katılma tepkimelerine odaklanacaktır. 17. Bölümde, karbonil grubuna bitişik karbon atomlarındaki hidrojen atomlarının asitliğinden kaynaklanan aldehit ve ketonların kimyasını öğreneceğiz.

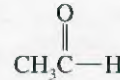
16.1 Giriş
 16.2 Aldehitler ve Ketonların Adlandırılması
 16.3 Fiziksel Özellikleri
 16.4 Aldehitlerin Sentezleri
 16.5 Ketonların Sentezleri
 16.6 Karbon-Oksijen İkili Bağına Nükleofilik Katılma
 16.7 Alkollerin Katılması: Yarı-Asetaller ve Asetaller
 16.8 Amonyak Türevlerinin Katılması
 16.9 Hidrojen Siyanür Katılması
 16.10 Yilürlerin Katılması: Wittig Tepkimesi
 16.11 Organometalik Reaktiflerin Katılması: Reformatsky Tepkimesi
 16.12 Aldehitlerin ve Ketonların Yükseltgenmesi
 16.13 Aldehitler ve Ketonlar için Kimyasal Analizler
 16.14 Aldehit ve Ketonların Spektroskopik Özellikleri

16.1 ALDEHİTLER VE KETONLARIN ADLANDIRILMASI

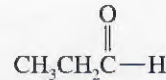
IUPAC Sisteminde, alifatik aldehitler, ilgili alkanın sonuna **-al** eki getirilerek adlandırılırlar. Aldehit grubunun karbon atomlarının zincirinin ucunda olması gerektiğinden, yerini belirtmeye gerek yoktur. Başka *sübstitüentler* varsa, bu durumda, karbonil grubu karbonuna 1 rakamı verilir. Birçok aldehitin ayrıca yaygın adları da vardır ve bunlar burada parantez içerisinde verilmiştir. Bu yaygın adlar; ilgili karboksilik asitlerin yaygın adlarından (Alt bölüm 18.2A) türemiştir, ve bunlardan bazıları IUPAC tarafından kabul edilebilir adlar olarak belirtilmiştir.



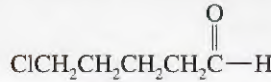
Metanal
(formaldehit)



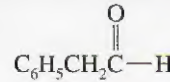
Etanal
(asetaldehit)



Propanal
(propionaldehit)

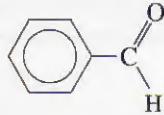


5-Kloropentanal

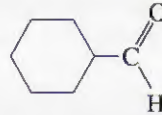


Feniletanal
(fenilasetaldehit)

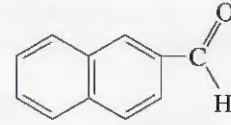
—CHO grubu bir halka sistemine bağlı olan aldehitler *karbaldehit* son eki ilave edilerek adlandırılırlar. Bazı örnekler aşağıda verilmiştir:



Benzenkarbaldehit
(benzaldehit)



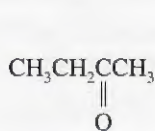
Sikloheksankarbaldehit



2-Naftalinkarbaldehit

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ 'nun yaygın adı olan *benzaldehit*, benzenkarbaldehitden çok daha sık kullanılır ve bu kitapta biz bu adı kullanacağız.

Alifatik ketonlar, ilgili alkanın adının sonuna **-on** eki getirilerek adlandırılır. Zincir, daha sonra, karbonil karbonuna mümkün olan en küçük sayı gelecek şekilde numaralandırılır ve bu sayı onun yerini belirtmek için kullanılır.



Bütanon
(etil metil keton)



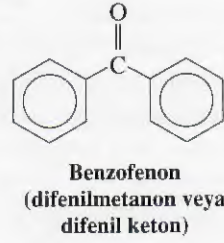
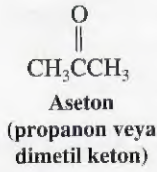
2-Pentanon
(metil propil keton)



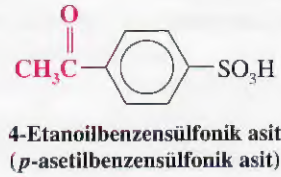
4-Penten-2-on
(1-penten-4-on değil)
(allil metil keton)

Ketonların yaygın isimleri (yukarıda parantez içerisinde) basitçe, karbonil grubuna bağlı iki grubun ayrı ayrı adlandırılması ve **keton** kelimesinin ayrı bir kelime olarak eklenmesiyle elde edilir.

Bazı ketonlar, IUPAC sisteminde de kabul edilen yaygın adlara sahiptir.



—CH=O grubu bir ön ek olarak adlandırılması gerektiğinde, **metanoil** veya **formil grubu** adını alır. $\text{CH}_3\text{C=O—}$ grubuna ise **etanoil** veya **asetil grubu** (çoğu zaman Ac olarak kısaltılır) denir. Eğer RC=O— grupları sübstituent olarak adlandırılacaksa, **alkonoil** veya **açıl grupları** olarak adlandırılır.

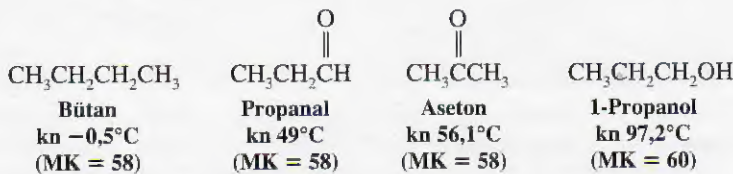


(a) $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$ Formülüne sahip yedi izomerik aldehit ve ketonun IUPAC türetme adlarını yazınız. (b) $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ formülüne sahip ve bir benzen halkası içeren tüm aldehit ve ketonların yapılarını ve adlarını (yaygın ve IUPAC türetme adlarını) yazınız.

Problem 16.1

16.3 FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Karbonil grubu polar bir gruptur, bu yüzden aldehit ve ketonlar aynı molekül kütleli hidrokarbonlardan daha yüksek kaynama noktasına sahiptir. Bununla birlikte, aldehitler ve ketonlar *molekülleri arasında* kuvvetli hidrojen bağları oluşturmamaları için, karşılık gelen alkollerden daha düşük kaynama noktalarına sahiptirler. Benzer molekül kütlesine sahip olan aşağıdaki bileşikler bu eğilime bir örnek oluştururlar.

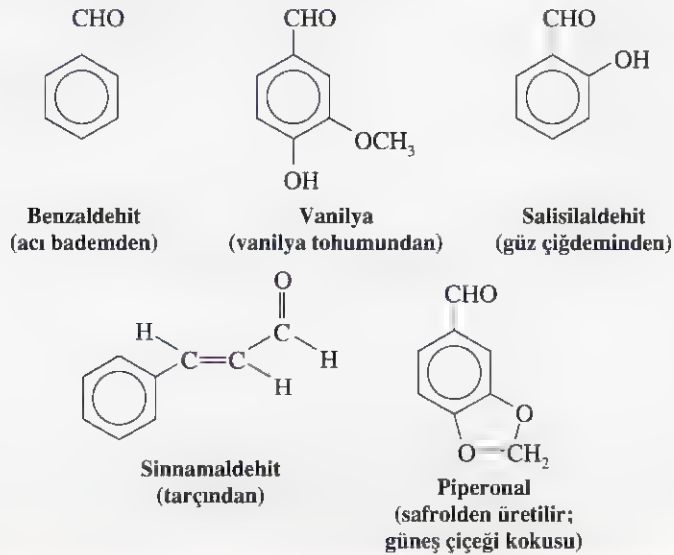


- Problem 16.2** ➤ Aşağıda verilen bileşik çiftlerinin her birinde hangi bileşik daha yüksek kaynama noktasına sahiptir.
(Bu problemle ilgili çizelgeye bakmadan cevaplayınız)
- (a) Pentanal veya 1-Pentanol (d) Asetofenon veya 2-feniletanol
(b) 2-Pentanon veya 2-Pentanol (e) Benzaldehit veya benzil alkol
(c) Pentan veya pentanal

Karbonilin oksijen atomu, aldehit ve ketonların su molekülleri ile kuvvetli hidrojen bağları oluşturmaya imkân verir. Bunun sonucu olarak, düşük molekül kütleli aldehit ve ketonlar suda kayda değer çözünürlük gösterirler. Aseton ve asetaldehit suda her oranda çözünür.

Çizelge 16.1'de bazı yaygın aldehit ve ketonların fiziksel özellikleri sıralanmıştır.

Bazı doğal kaynaklardan elde edilen aromatik aldehitler çok hoş, güzel kokulara sahiptirler. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir:



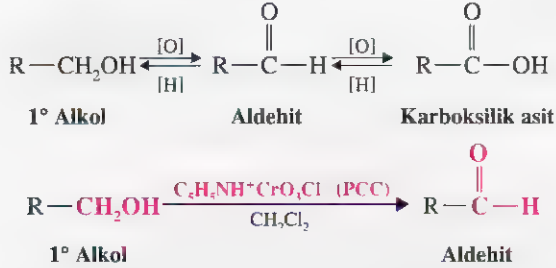
Çizelge 16.1 Aldehit ve Ketonların Fiziksel Özellikleri

Formül	Adı	e.n (°C)	k.n (°C)	Sudaki Çözünürlülüğü
HCHO	Formaldehit	-92	- 21	Çok çözünür
CH ₃ CHO	Asetaldehit	-125	21	∞
CH ₃ CH ₂ CHO	Propanal	81	49	Çok çözünür
CH ₃ (CH ₂) ₂ CHO	Bütanal	-99	76	Çözünür
CH ₃ (CH ₂) ₃ CHO	Pentanal	-91,5	102	Az çözünür
CH ₃ (CH ₂) ₄ CHO	Heksanal	51	131	Az çözünür
C ₆ H ₅ CHO	Benzaldehit	-26	178	Az çözünür
C ₆ H ₅ CH ₂ CHO	Fenilasetaldehit	33	193	Az çözünür
CH ₃ COCH ₃	Aseton	-95	56,1	∞
CH ₃ COCH ₂ CH ₃	Bütanon	-86	79,6	Çok çözünür
CH ₃ COCH ₂ CH ₂ CH ₃	2-Pentanon	-78	102	Çözünür
CH ₃ CH ₂ COCH ₂ CH ₃	3-Pentanon	-39	102	Çözünür
C ₆ H ₅ COCH ₃	Asetofenon	21	202	Çözünmez
C ₆ H ₅ COC ₆ H ₅	Benzofenon	48	306	Çözünmez

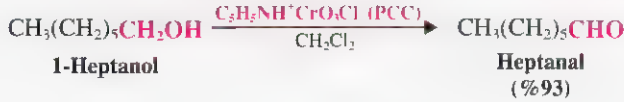
16.4 ALDEHİTLERİN SENTEZLERİ

16.4A 1° Alkollerin Yükseltgenmesiyle Aldehitler

Alt bölüm 12.4A'da öğrendiğimiz gibi aldehitlerin yükseltgenme basamakları 1° alkollerle karboksilik asitler arasında yer alır ve aldehitler, 1° alkollerin piridinyum klorokromat (PCC) ile yükseltgenmesinden elde edilebilir.

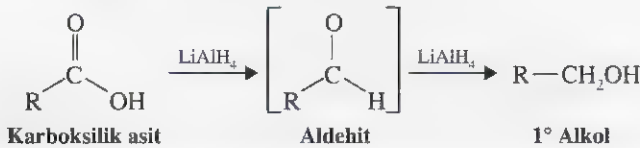


Aldehitlerin bu tür sentezinin bir örneği 1-heptanolün heptanale yükseltgenmesidir.



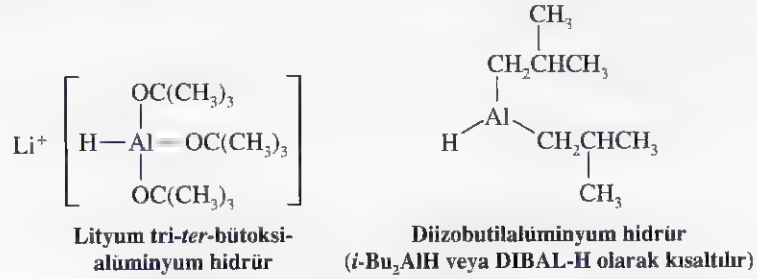
16.4B Açıl Klorürler, Esterler ve Nitrillerin İndirgenmesiyle Aldehitler

Teorik olarak, karboksilik asitlerin indirgenmesiyle aldehitlerin hazırlanması mümkün olmalıdır. Uygulamada bu mümkün değildir, çünkü karboksilik asiti indirgemek için kullanılan reaktif lityum alüminyum hidrürdür (LiAlH_4 veya LAH) ve bir karboksilik asit LAH ile etkileştirildiğinde 1° alkole kadar indirgenir. Bu, LAH çok güçlü bir indirgeme reaktifi olduğundan ve aldehitler çok kolay indirgendiğinden gerçekleşir. Tepkime karışımında bulunabilecek herhangi bir aldehit, anında LAH tarafından 1° alkole indirgenir. (Stokiyometrik miktarda LAH kullanılmasının yardımı olmaz, çünkü, karışımında ilk birkaç aldehit molekülü oluşur oluşmaz, ortamdaki hâlâ çok miktarda tepkimeye girmemiş LAH, aldehiti indirgeyecektir.)

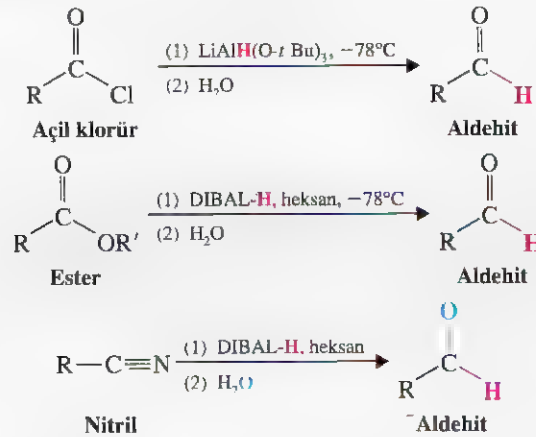


Burada başarının sırrı, karboksilik asidin kendisini kullanmamak, fakat daha kolay indirgenen bir karboksilik asit türevini ve LAH'den daha az etkin olan bir alüminyum hidrür türevini kullanmaktır. Karboksilik asit türevlerini ayrıntılı olarak Bölüm 18'de inceleyeceğiz, fakat burada açıl klorürlerin (RCOCl), esterlerin ($\text{RCO}_2\text{R}'$) ve nitrillerin (RCN) hepsinin karboksilik asitlerden kolayca hazırlandığını ve bunların tümünün daha kolay indirgendiğini söylemek yeterlidir. (Açıl klorürler, esterler ve nitriller karboksilik asitlerle aynı yükseltgenme basamağına sahiptir. Problem 12.1'de öğrendiğiniz ilkeleri uygulayarak bunu kendinize kanıtlayınız.) LAH'den daha az etkin olan iki alüminyum hidrür türevi (kısmen daha fazla sterik engelli olmaları ve bundan dolayı da

hidrür iyonlarını aktarmada zorlanmaları nedeniyle) lityum tri-*ter* bütoksialüminyum hidrürdür (DIBAL-H).

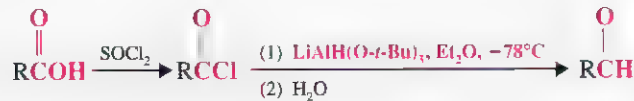


Aşağıdaki şema bu reaktiflerin, asit türevlerinden aldehitlerin sentezinde nasıl kullanıldığını özetlemektedir.

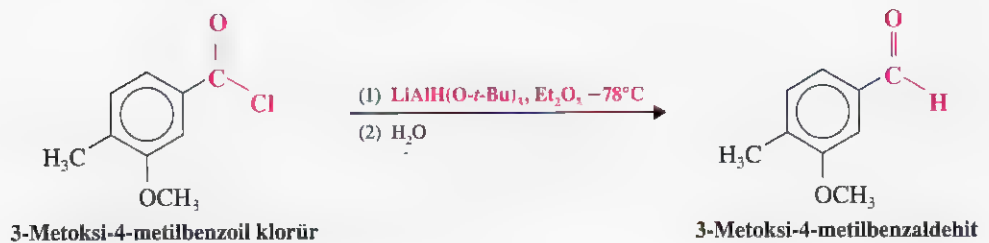


Bu aldehit sentezlerinin her birini şimdi daha ayrıntılı inceleyeceğiz.

Açıl Klorürlerden Aldehitler: $\text{RCOCl} \rightarrow \text{RCHO}$ Açıl klorürler, lityum tri-*ter*-bütoksialüminyum hidrür, $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$, ile -78°C 'da etkileştirilerek aldehitlere indirgenebilir. (Karboksilik asitler, açıl klorürlere SOCl_2 kullanılarak dönüştürülebilirler; bkz. Altbölüm 15.7).



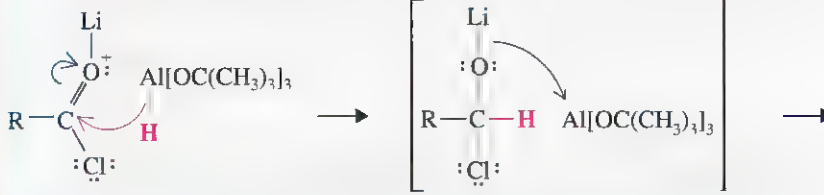
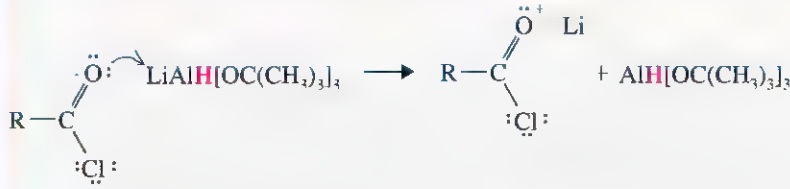
Aşağıda, bununla ilgili özel bir örnek verilmiştir:



Mekanizma açısından indirgeme, açıl klorürün karbonil karbonuna alüminyum atomundan bir hidrür iyonunun aktarılmasıyla gerçekleşir (bkz. Albölüm 12.3). Daha sonraki hidroliz, aldehiti açığa çıkarır.

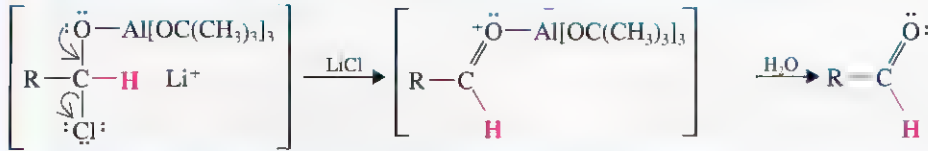
Tepkime için Bir Mekanizma

Açıl klorürün Aldehite İndirgenmesi



Hidrür iyonunun karbonil karbonuna aktarılması indirgemeye neden olur.

Alüminyum atomu bir Lewis asidi gibi davranarak oksijenden bir elektron çifti alır.



Bu ara ürün oksijenin elektron çifti yardımıyla klorür iyonu kaybeder.

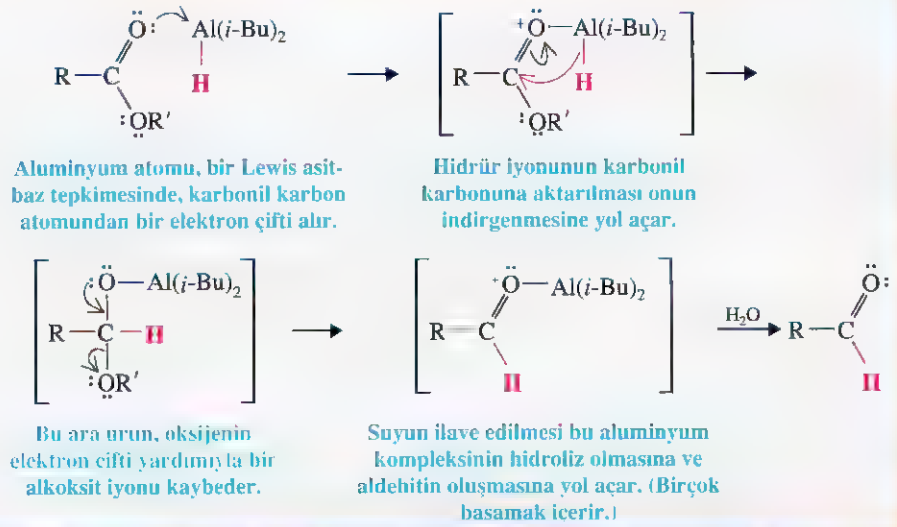
Suyun ilave edilmesi bu alüminyum kompleksinin hidroliz olmasına ve aldehitin oluşmasına yol açar. (Birçok basamak içerir.)

Esterler ve Nitrillerden Aldehitler: $\text{RCO}_2\text{R}' \longrightarrow \text{RCHO}$ ve $\text{RC}\equiv\text{N} \longrightarrow \text{RCHO}$

Hem esterler hem de nitriller DIBAL-H kullanılarak aldehitlere indirgenebilirler. Daha ileri indirgemeyi engellemek için reaktifin dikkatlice kontrol edilen miktarları kullanılmalı ve ester indirgenmesi düşük sıcaklıklarda yürütülmelidir. Her iki indirgeme de esterin karbonil karbonuna veya nitril $-\text{C}\equiv\text{N}$ grubunun karbonuna hidrür iyonunun katılmasıyla oluşan nispeten kararlı bir ara ürünle sonuçlanır. Ara ürünün hidrolizi ise aldehiti açığa çıkarır. Şematik olarak, tepkimeler aşağıdaki yolla gösterilebilir.

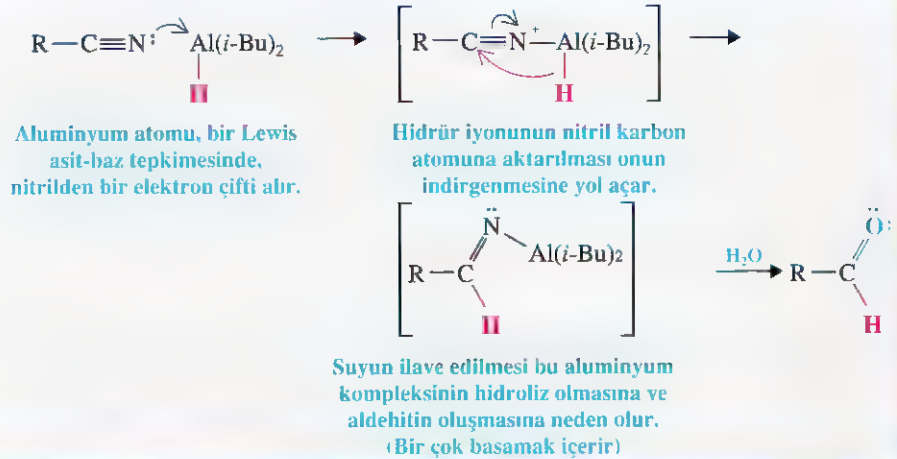
Tepkime için Bir Mekanizma

Esterin Aldehite İndirgenmesi

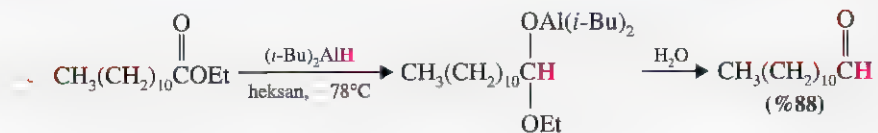


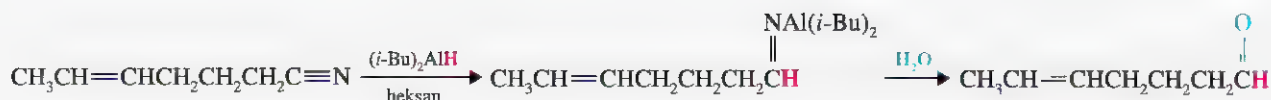
Tepkime için Bir Mekanizma

Nitrilin Aldehite İndirgenmesi



Aşağıdaki özel örnekler bu sentezleri göstermektedir.





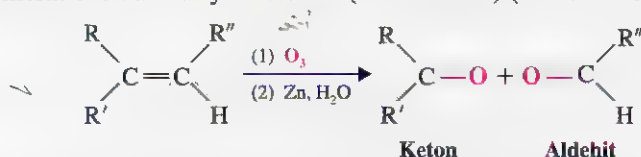
Aşağıdakilerin her birinden propanali nasıl sentezleyebileceğinizi gösteriniz: (a) 1-propanol ve (b) propanoik asit ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$). **Problem 16.3**

16.5 KETONLARIN SENTEZLERİ

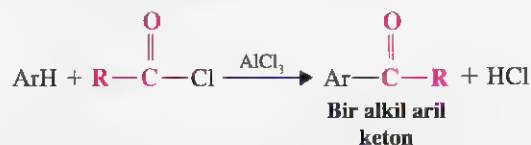
16.5A Alkenler, Arenler ve 2° Alkollerden Ketonlar

Önceki bölümlerde ketonların elde edilmeleri için üç laboratuvar yöntemi görmüştük.

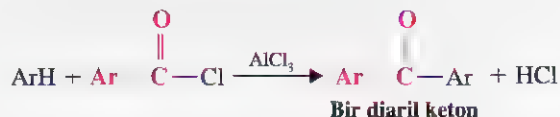
1. Alkenlerin ozonlanmasıyla ketonlar (ve aldehitler) (Alt bölüm 8.11A'da tartışıldı).



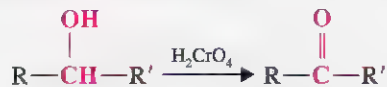
2. Friedel-Crafts açılmasıyla arenlerden ketonlar (Alt bölüm 15.7'de tartışıldı).



bundan başka,

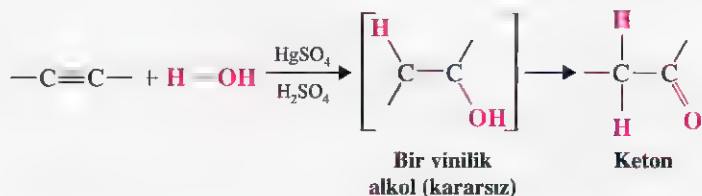


3. Yükseltgenmeyle ikincil alkollerden ketonlar (Alt bölüm 12.4'de tartışıldı).

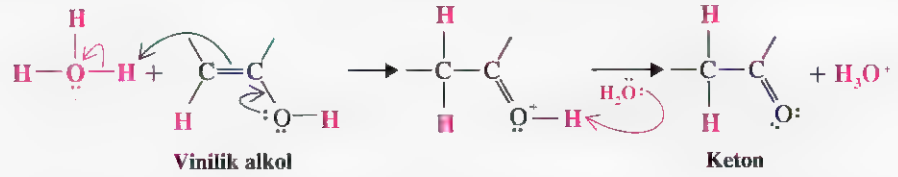


16.5B Alkinlerden Ketonlar

Alkinler, tepkime kuvvetli asitler ve civa iyonları (Hg_2^{2+}) ile katalizlendiğinde kolayca su katarlar. Genellikle, sülfürik asit ve civa sülfatın sulu çözeltileri bu amaç için kullanılır. Başlangıçta oluşan vinilik alkol genellikle kararsızdır ve hızla bir ketona (veya etin olması halinde etanale) çevrilir. Bu çevrilme, hidroksil grubundan bir proton kaybını, komşu karbon atomuna bir proton katılmasını ve ikili bağın yer değiştirmesini kapsar.

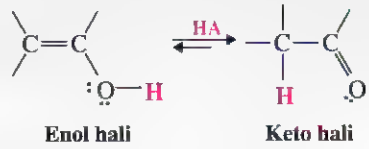


Bir **tautomerleşme** olarak bilinen bu tür bir çevrilme asit katalizlidir ve aşağıdaki yolla olur:



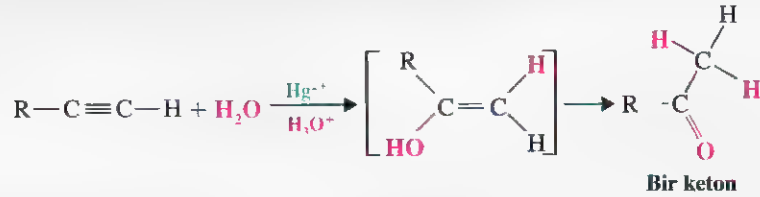
Vinilik alkol, ikili bağına bir proton alarak bir katyonik ara ürün oluşturur ve bu ara ürün de daha sonra oksijeninden bir proton kaybederek bir keton verir.

Vinilik alkollere çoğu kez **enoller** denir (alkenin *-en* eki, artı alkolün *-al* eki). Çevrilme ürünü genellikle ketondur ve bu çevrilmeler **keto-enol tautomerleşmeleri** olarak bilinir.

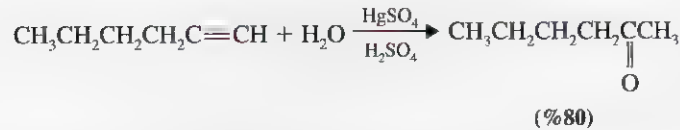
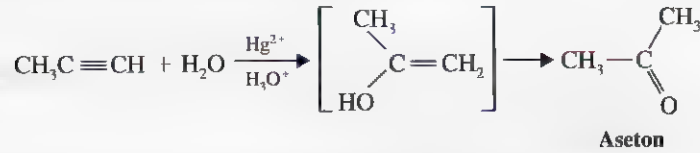


Bu olay daha ayrıntılı olarak Altbölüm 17.2'de incelenecektir.

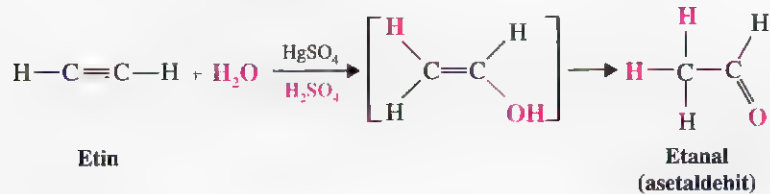
Alkinlere su katılması Markovnikov kuralını izler—hidrojen atomu en fazla sayıda hidrojeni olan karbon atomuna bağlanır. Bundan dolayı, etin (asetilen) dışındaki uç alkinlere su katıldığında ürün, aldehitten daha çok ketondur.



Bu tür keton sentezleri için iki örnek aşağıdadır:



Etinin kendisi su katılmasına uğradığında, ürün bir aldehittir.



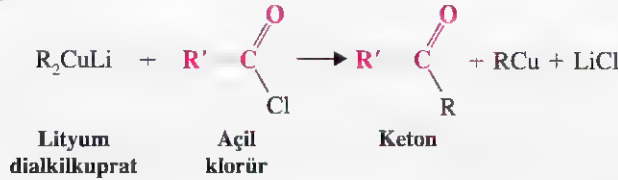
Bu yöntem etanalin ticari üretiminde önemlidir.

Ketonların hazırlanması için diğer iki yöntem, şimdi tartışılacağı gibi, organometalik bileşiklerin kullanımına dayanır.

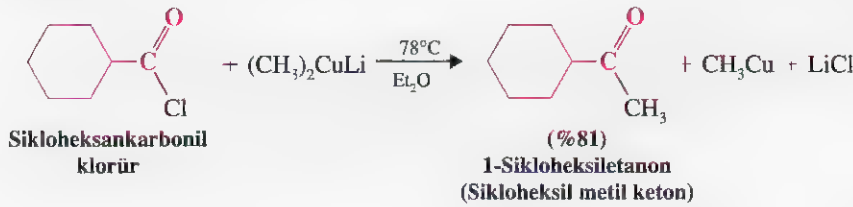
16.5C Lityum Dialkilkupratlardan Ketonlar

Bir lityum dialkilkupratın eter çözeltisi, bir açıl klorürle -78°C 'da etkileştirildiğinde ürün bir ketondur. Bu keton sentezi, Corey-Posner, Whitesides–House alkan sentezinin bir değişimidir (Altbölüm 12.9).

Genel Tepkime



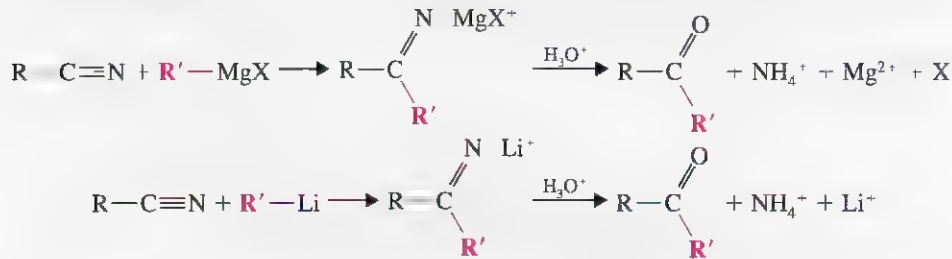
Özel Örnek



16.5D Nitrillerden Ketonlar

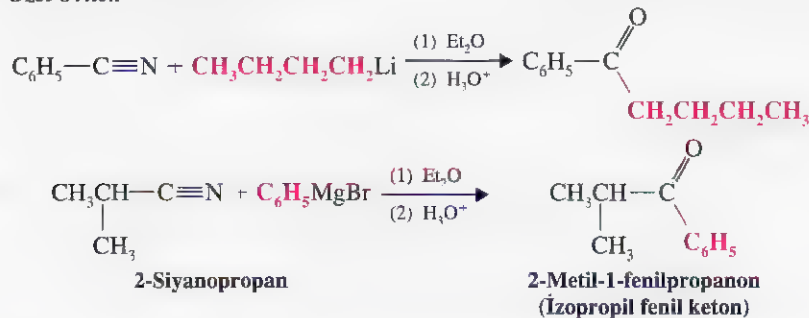
Bir nitrilin ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$) Grignard reaktifi veya organolityum reaktifi ile etkileştirilmesi ve ardından hidrolizi bir keton verir.

Genel Tepkimeler

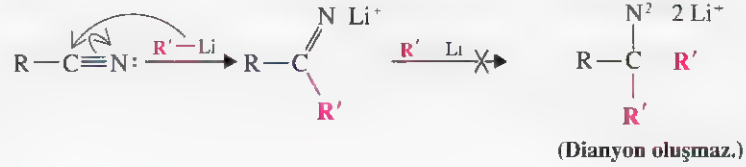


Asidik hidroliz basamağının mekanizması Altbölüm 16.8'de göreceğimiz imin oluşumu için olanın tersidir.

Özel Örnek



Nitril bir üçlü bağa sahip olsa bile, Grignard veya lityum reaktifinin katılması yalnızca bir kere gerçekleşir. Bunun nedeni: Eğer katılma iki kez olsaydı, azot atomu iki negatif yükle yüklenecekti.



Örnek Problem

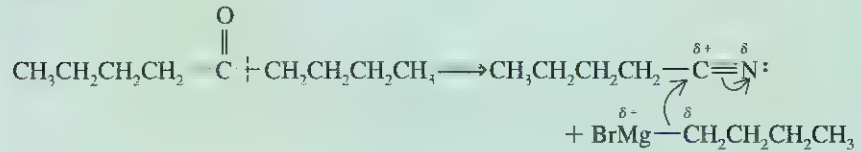
Çok Basamaklı bir Sentezin Gösterilişi:

Başlangıç organik bileşiği olarak yalnızca 1-bütanol kullanarak 5-nonanonun sentezini tasarlayınız.

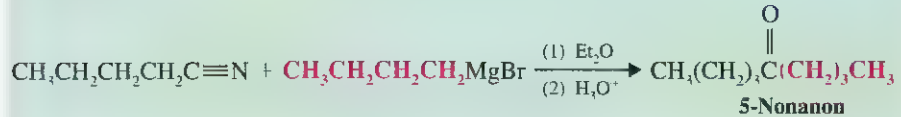
Cevap

5-Nonanon, bütilmagnezyum bromürün aşağıdaki nitrile katılmasıyla sentezlenebilir.

Analiz



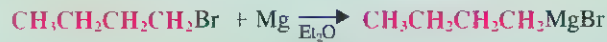
Sentez



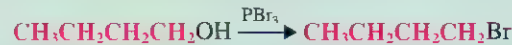
Nitril, bütıl bromür ve sodyum siyanürden bir S_N2 tepkimesiyle sentezlenebilir.



Bütıl bromür, Grignard reaktifinin hazırlanmasında da kullanılabilir.



Ve, son olarak bütıl bromür, 1-bütanolden hazırlanabilir.



Problem 16.4 ➤ Aşağıdaki tepkimelerin her birini gerçekleştirmek için hangi reaktifleri kullanırdınız?

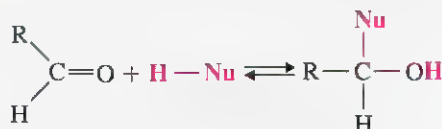
- (a) Benzen \longrightarrow bromobenzen \longrightarrow fenilmagnezyum bromür \longrightarrow benzil alkol \longrightarrow benzaldehit
- (b) Toluen \longrightarrow benzoik asit \longrightarrow benzoil klorür \longrightarrow benzaldehit
- (c) Etil bromür \longrightarrow 1-bütin \longrightarrow bütanon

- (d) 2-Bütin \longrightarrow bütanon
 (e) 1-Feniletanol \longrightarrow asetofenon
 (f) Benzen \longrightarrow asetofenon
 (g) Benzoil klorür \longrightarrow asetofenon
 (h) Benzoik asit \longrightarrow asetofenon
 (i) Benzil bromür \longrightarrow $C_6H_5CH_2CN \longrightarrow$ 1-fenil-2-bütanon
 (j) $C_6H_5CH_2CN \longrightarrow$ 2-feniletanol
 (k) $CH_3(CH_2)_4CO_2CH_3 \longrightarrow$ heksanal

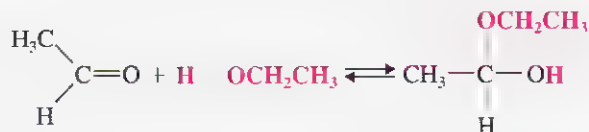
16.6 KARBON-OKSİJEN İKİLİ BAĞINA NÜKLEOFİLİK KATILMA

Aldehit ve ketonların en karakteristik tepkimesi karbon-oksijen ikili bağına nükleofilik katılmadır.

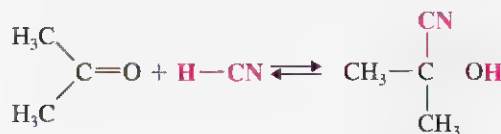
Genel Tepkime



Özel Örnek

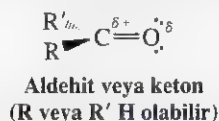


Bir yarı-asetal
(bkz. Altbölüm 16.7)



Siyanohidrin
(bkz. Altbölüm 16.9)

Aldehit ve ketonlar, Altbölüm 12.1’de tartıştığımız ve aşağıda gösterilen yapısal özelliklerinden dolayı özellikle nükleofilik katılmaya yatkındır.

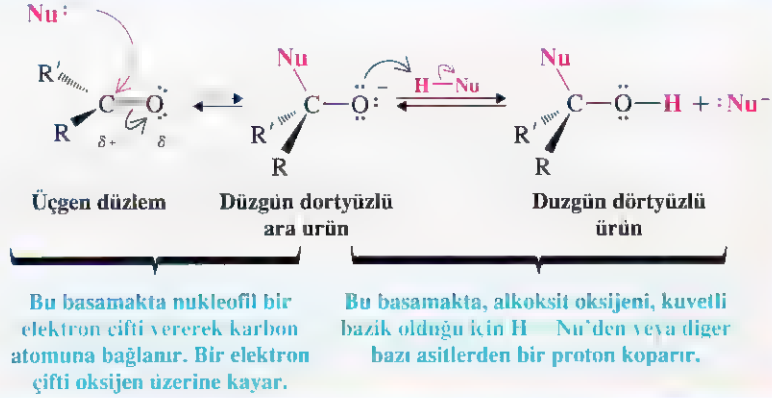


Karbonil karbonu etrafındaki grupların üçgen düzlem düzenlenmesi, karbonil karbonunun, alttan veya üstten olabilecek bir atağa nispeten daha açık olacağı anlamına gelir. Karbonilin karbon atomundaki pozitif yük onun özellikle bir nükleofilin atağına karşı duyarlı olduğu anlamındadır. Karbonil oksijen atomundaki negatif yük ise nükleofilik katılmanın asit katalizlere daha yatkın olduğu anlamına gelir. Bu yüzden, karbon oksijen ikili bağına nükleofilik katılma iki genel yoldan birine göre meydana gelir.

1. Reaktif kuvvetli nükleofil (Nu) olduğunda, katılma, üçgen düzlemsel aldehit veya ketonu düzgün dörtyüzlü ürüne dönüştürerek, genellikle aşağıdaki yolla oluşur.

Tepkime için Bir Mekanizma

Kuvvetli bir Nükleofilin Aldehit veya Ketona Katılması



Bu tür katılmalarda nükleofil, elektron çiftlerini, karbonilin karbon atomuna bir bağ oluşturmak için kullanır. Bu olurken, karbon oksijen π bağındaki elektron çifti karbonil oksijenine kayar ve karbonun melezleşme şekli sp^2 'den sp^3 'e değişir. **Bu basamağın en önemli yönü, karbonil oksijen atomunun, karbon oksijen ikili bağının elektron çiftini üzerine alabilme yeteneğidir.**

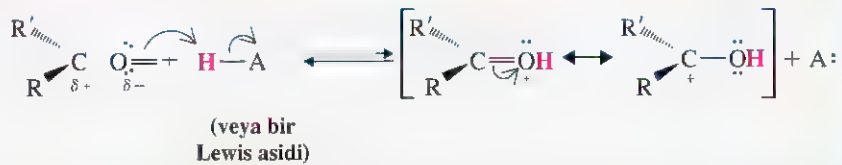
İkinci basamakta oksijen atomu bir proton alır. Bu, oksijen atomunun şimdi daha bazık olmasından; tam bir negatif yük taşımasından ve bir alkoksit iyonu olmasından dolayı meydana gelir.

2. Karbon-oksijen ikili bağına nükleofilik katılmaları yürüten ikinci mekanizma asit katalizli bir mekanizmadır.

Tepkime için Bir Mekanizma

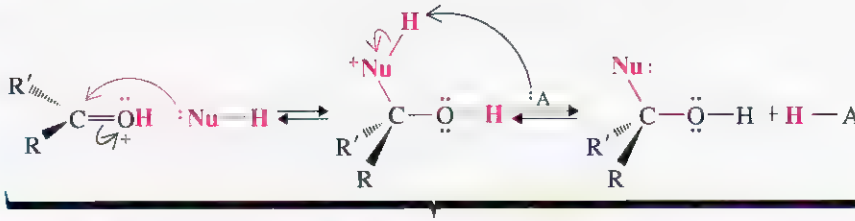
Bir Aldehit veya Ketona Asit Katalizli Nükleofilik Katılma

1. Basamak



Bu basamakta, karbonil oksijeninin bir elektron çifti asitten bir proton alarak (veya Lewis asiti ile birleşerek) bir oksonyum katyonu üretir. Oksonyum katyonunun karbonu, nükleofilik atığa karşı başlangıç ketonunun karbonil karbonundan daha hassastır.

2. Basamak



Bu iki basamağın ilkinde, oksonyum katyonu, nükleofilin elektron çiftini üzerine alır. İkinci basamakta ise bir baz, pozitif yüklü atomdan bir proton uzaklaştırır ve asit tekrar açığa çıkar.

Bu mekanizma, karbonil bileşiği *zayıf nükleofiller* varlığında *kuvvetli asitlerle* etkileştirildiğinde işler. İlk basamakta bu asit, karbonil oksijen atomunun bir elektron çiftine bir proton verir. Oluşan protonlanmış karbonil bileşiği yani **oksonyum katyonu**, karbonil karbon atomunun protonlanmamış bileşiktekine göre daha fazla pozitif yük taşıması nedeniyle, karbonil karbonu üzerinden nükleofilin atağına karşı oldukça etkindir.



Üç kovalent bağ yapan pozitif yüklü bir oksijen atomu içeren bileşik bir oksonyum katyonudur.

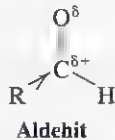
16.6A Karbon-Oksijen İkili Bağına Olan Nükleofilik Katılmaların Geri Dönüşebilirliği

Karbon-oksijen ikili bağına olan nükleofilik katılmaların bir çoğu geri dönüşümlüdür; bu yüzden bu tepkimelerin toplam sonucu dengeye bağlıdır. Bu davranış, karbon-karbon ikili bağına olan elektrofilik katılmaların bir çoğuna ve doymuş karbon atomlarındaki nükleofilik yer değiştirmelere göre oldukça terstir. Bu ikinci tepkimeler esas itibarıyla geri dönüşümlü değildir ve toplam sonuçlar bağlı tepkime hızlarının bir fonksiyonudur.

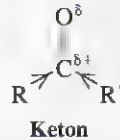
16.6B Bağlı Etkinlik: Ketonlara karşı Aldehitler

Genel olarak, **nükleofilik yer değiştirmelerde aldehitler ketonlardan daha etkindir**. Sterik ve elektronik etkenlerin ikisi de aldehitleri destekler. Gruplardan birinin küçük hidrojen atomu olmasıyla, aldehitten oluşacak düzgün dörtyüzlü ürünün merkez karbon atomu daha az kalabalık ve ürün kararlı olacaktır. Bu yüzden, dengede ürünün oluşumu tercih edilir. Ketonlarda ise, karbonil karbonuna bağlı iki alkil grubu, düzgün dörtyüzlü üründe daha fazla sterik kalabalığa neden olur ve onu daha az kararlı yapar. Bu yüzden, dengede daha küçük derişimlerde ürün vardır.

Alkil grupları elektron verici olduklarından **aldehitler, elektronik yönden de ketonlardan daha etkindir**. Aldehitler, karbonil karbon atomlarındaki pozitif yükü kısmen nötralize eden ve böylece kararlı yapan yalnız bir tane elektron verici gruba sahiptir. Ketonlar, iki elektron verici gruba sahiptir ve çok daha kararlıdır. Ketonun (tepkimeye giren) ürünlerine kıyasla daha kararlı oluşu, ketondan düzgün dörtyüzlü ürünün oluşumunda denge sabitinin daha küçük olduğu ve bu tepkimenin daha az yeğlendiği anlamına gelir.



Karbonil karbonu çok daha pozitif.

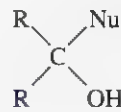


Karbonil karbonu daha az pozitif.

Bu açıdan bile, elektron-çeken gruplar (örneğin, $—CF_3$ veya CCl_3 grupları) karbonil karbonunun daha pozitif olmasına neden olur (ve başlangıç bileşiği daha az kararlı hale gelir) ve katılma tepkimesinin daha çok tercih edilmesine yol açar.

16.6C Katılma Ürünlerinin Sonraki Tepkimeleri

Karbon oksijen bağına nükleofilik katılma, kullandığımız tepkime koşullarında daha kararlı ürünün oluşumuna yol açabilir. Eğer böyleyse, biz daha sonra, aşağıdaki genel yapıda ürünler elde edebiliriz.



Diğer tepkimelerde, başlangıçta oluşan ürün kararsız olabilir ve ürün, anında peşisıra tepkimelere girebilir. Bununla birlikte, başlangıç katılma ürünü kararlı olsa bile, tepkime koşullarını değiştirerek takip eden tepkimelerin oluşumunu özellikle sağlayabiliriz. Özel tepkimeleri öğrenmeye başladığımızda, genel bir ardışık tepkime olan *ayrılma tepkimesini*, özellikle *su ayrılmasını* göreceğiz.

Problem 16.5 ➤ Bir aldehit veya ketonun bir Grignard reaktifiyle (Altbölüm 12.8) tepkimesi karbon-oksijen ikili bağına bir nükleofilik katılmadır. (a) Nükleofil nedir? (b) Grignard reaktifinin magnezyum kısmı bu tepkimede önemli bir görev yapar. Bu görev nedir? (c) Başlangıçta hangi ürün oluşur? (d) Su ilave edildiğinde oluşan ürün nedir?

Problem 16.6 ➤ Aldehit ve ketonların $LiAlH_4$ ve $NaBH_4$ (Altbölüm 12.3) ile tepkimeleri karbonil grubuna nükleofilik katılmalardır. Bu tepkimelerde nükleofil nedir?

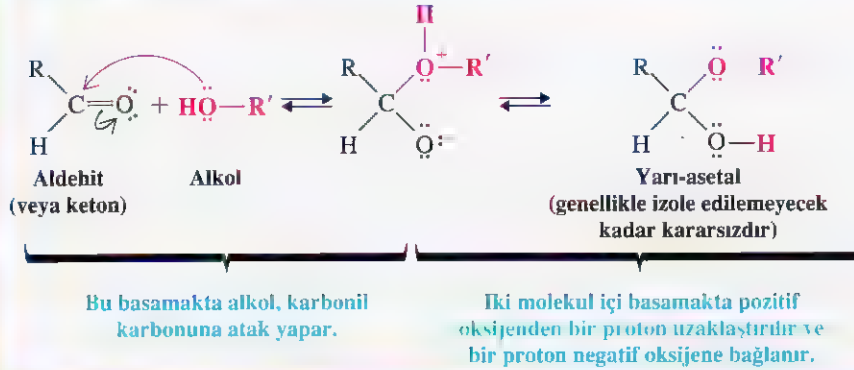
16.7 ALKOLLERİN KATILMASI: YARI-ASETALLER VE ASETALLER

16.7A Yarı-asetaller

Aldehit veya ketonların bir alkolde çözülmesi bu iki bileşik arasında yavaş bir denge- nin kurulmasına ve **yarı-asetal** adı verilen yeni bir bileşiğin oluşmasına neden olur. Yarı-asetal aldehit veya ketonun karbonil karbonuna alkol oksijeninin nükleofilik katılmasının sonucudur.

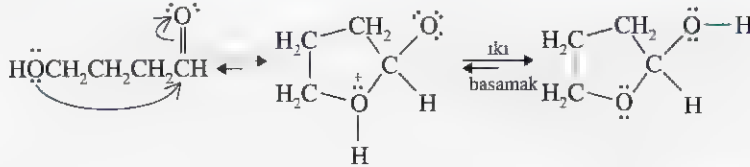
Tepkime için Bir Mekanizma

Yarı-asetal Oluşumu

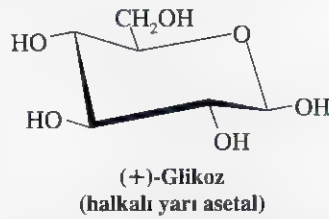


Bir yarı-asetalin kendine özgü yapısal özelliği —OH ve —OR gruplarının aynı karbon atomuna bağlı olmasıdır.

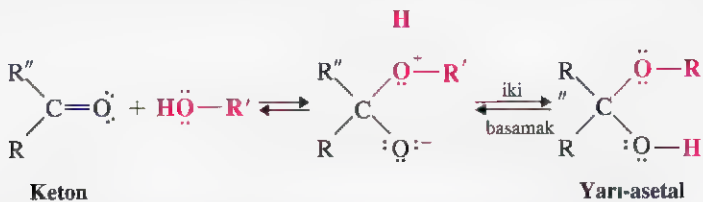
Açık zincirli yarı-asetallerin pek çoğu, elde edilebilmeleri için yeterli kararlılığa sahip değildir. Diğer yandan beş veya altı üyeli halkaya sahip halkalı yarı-asetaller genellikle çok daha karardır.



Basit şekerlerin pek çoğu (Bölüm 22) başlıca halkalı yarı-asetal yapısında bulunur. Glikoz buna bir örnektir.



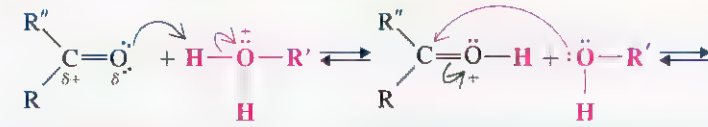
Ketonlar, bir alkolde çözüldüklerinde benzer tepkimelere girerler. Ürünler (açık zincirli bileşikler olduklarında bunlar da kararsızdır) bazen **yarı-ketaller** olarak adlandırılırlar, fakat bu kullanım, IUPAC tarafından artık tavsiye edilmemektedir. Tercih edilen, onların da yarı-asetaller olarak adlandırılmalarıdır.



Yarı-asetallerin oluşumu asitler ve bazlarla katalizlenir.

Tepkime için Bir Mekanizma

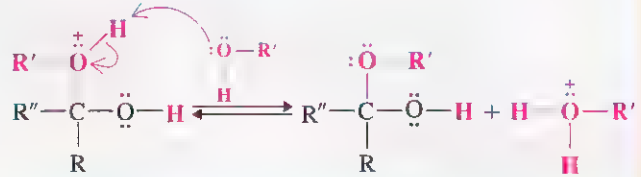
Asit-Katalizli Yarı-Asetal Oluşumu



(R'', H olabilir)

Aldehit ve ketonun oksijen atomunun protonlanması, karbonil karbonunu nükleofilik atığa karşı daha hassas yapar. [Protonlanmış alkol, alkolün (fazla miktarda var) HCl gibi bir asit katalizör ile tepkimesinden oluşur.]

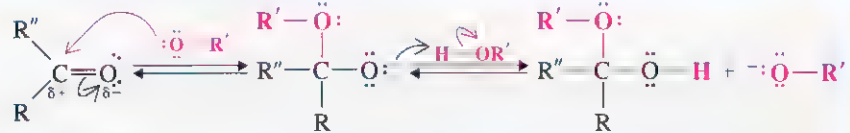
Bir alkol molekülü, oksanyum katyonunun karbonuna katılır.



Pozitif oksijenden, diğer bir alkol molekülüne bir protonun aktarılması yarı-asetalin oluşumuna yol açar.

Tepkime için Mekanizma

Baz-katalizli Yarı-Asetal Oluşumu

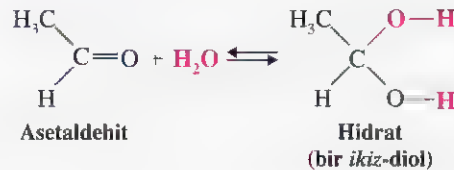


(R'' H olabilir)

Alkoksit anyonu bir nükleofil olarak davranır ve karbonil karbon atomuna atak yapar. Bir elektron çifti, yeni bir alkoksit anyonu oluşturarak oksijen atomu üzerine kayar.

Alkoksit anyonu, yarı-asetali oluşturmak ve alkoksit anyonunu yeniden üretmek üzere alkol molekulundan bir proton koparır.

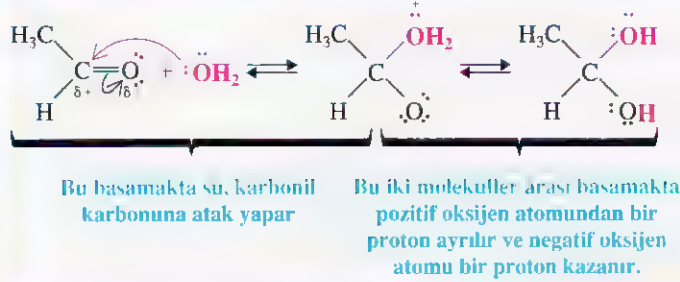
Aldehit Hidratlar: İkiz-Dioller Asetaldehit gibi bir aldehitin suda çözülmesi aldehit ile onun **hidratı** arasında bir dengenin kurulmasına neden olur. Bu hidrat gerçekte bir 1,1-dioldür ve *ikiz*-diol adı verilir.



İkiz-diol, aldehitin karbonil grubuna suyun nükleofilik katılmasından oluşur.

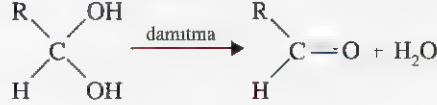
Tepkime için Mekanizma

Hidrat Oluşumu

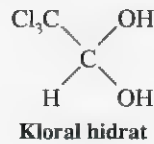


Bir çok ketona su katılmasında denge yeğlenmez, halbuki bazı aldehitler (örneğin formaldehit) sulu çözeltiler içerisinde başlıca *ikiz*-diol halindedir.

Oluştukları sulu çözeltilerden *ikiz*-diolleri izole etmek mümkün değildir. Örneğin, suyun buharlaştırılması, dengeyi sağa kaydırır ve *ikiz*-diol (veya hidrat), karbonil bileşiğine geri döner.



Kuvvetli elektron çekici grupların karbonil grubuna bağlı olduğu bileşikler kararlı *ikiz*-dioller oluşturabilirler. Kloral hidrat olarak adlandırılan bileşik buna bir örnektir.



Formaldehitin suda çözülmesiyle, başlıca *ikiz*-diol, $\text{CH}_2(\text{OH})_2$, içeren bir çözelti oluşur. Formaldehitten bu *ikiz*-diolün oluşumundaki basamakları gösteriniz.

◀ **Problem 16.7**

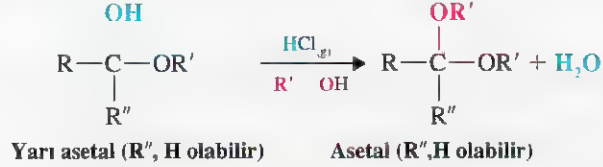
Aseton, normal ^{16}O yerine ^{18}O içeren suda (yani, H_2^{18}O yerine H_2^{18}O 'de)

◀ **Problem 16.8**

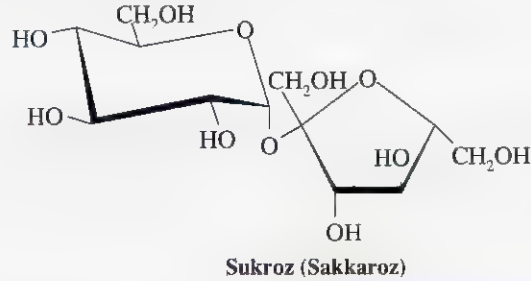
çözüldüğünde, aseton kısa sürede ^{18}O kazanmaya başlar ve $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})_2^{18}\text{OCH}_3$ oluşur. Bu oksijeni etiketli asetonun oluşması eser miktardaki kuvvetli asitler ve kuvvetli bazlar (OH gibi) tarafından katalizlenir. Asit-katalizli ve baz-katalizli bu tepkimelerin her ikisini de açıklayan basamakları gösteriniz?

16.7B Asetaller

Eğer bir aldehitin (veya ketonun) alkol çözeltisini alır ve içinden az miktarda HCl gası geçirirsek, yarı-asetal oluşur ve daha sonra ikinci bir tepkime meydana gelir. Yarı-asetal, eşdeğer miktarda ikinci bir mol alkol ile **asetal** (bazen **ketal** denir) oluşturmak üzere tepkimeye girer. Asetal, aynı karbon atomuna bağlı iki —OR grubuna sahiptir.



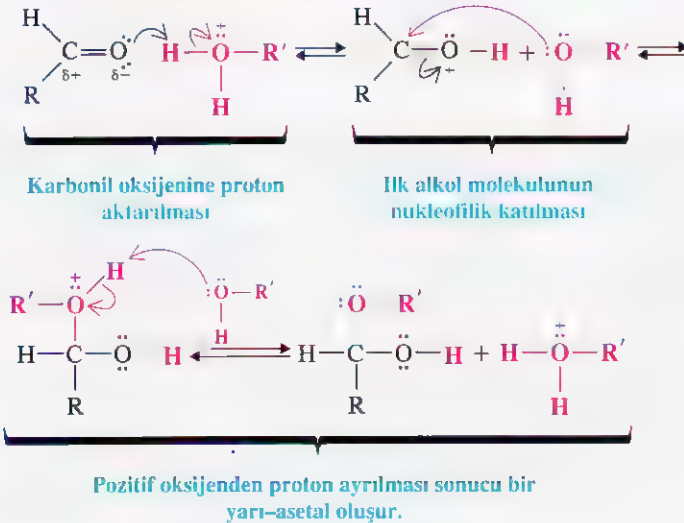
Problem 16.9 ➤ Aşağıda gösterilen yapı formülü sukroza (sofra şekeri) aittir. Sukroz iki asetal grubuna sahiptir. Bunları belirleyiniz.

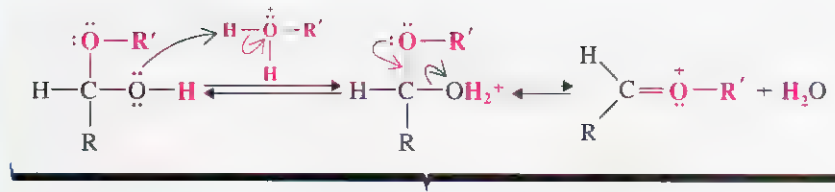


Asetal oluşum mekanizması, asit-katalizli yarı-asetal oluşumunu, daha sonra asit-katalizli su ayrılmasını ve ardından ikinci bir alkol katılması ile bir proton kaybını içerir.

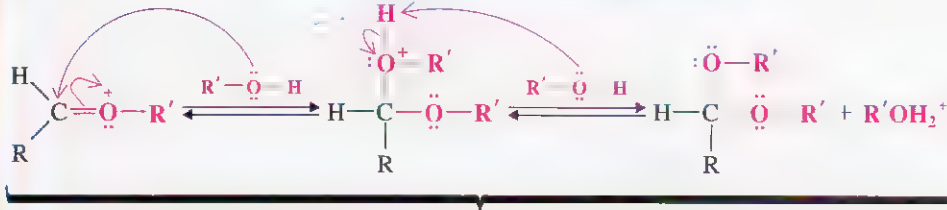
Tepkime için Bir Mekanizma

Asit-Katazli Asetal Oluşumu





Hidroksil grubunun protonlanması suyun ayrılmasına ve oldukça etkin olan oksonyum katyonunun oluşmasına yol açar.



İkinci bir alkol molekülünün oksonyum iyonunun karbonuna atak yapması ve bunun ardından bir protonun uzaklaştırılması asetali verir.

Benzaldehit ve metanolden, bir asit katalizör varlığında asetal oluşumu için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.

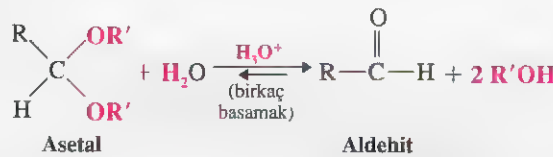
Problem 16.10

Bir aldehitten bir asetalin oluşumundaki bütün basamaklar tersinirdir. Eğer, bir aldehiti susuz bir alkolün aşırısında çözersek ve küçük bir miktar susuz asit (örneğin HCl gazı veya der. H_2SO_4) ilave edersek denge asetal oluşumu yönünü oldukça fazla tercih eder. Denge kurulduktan sonra asidi nötralize ederek ve aşırı alkolü buharlaştırarak asetali elde edebiliriz.

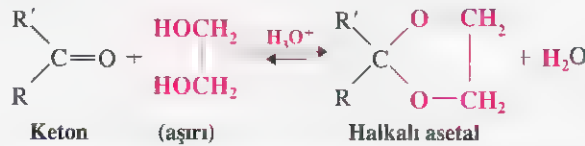
Eğer, asetali su içerisine koyar ve küçük bir miktar asit eklersek, tüm basamaklar geri döner. Bu şartlar altında (su fazlalığında) denge aldehitin oluşumunu yeğler. Asetal **hidrolize** uğrar.



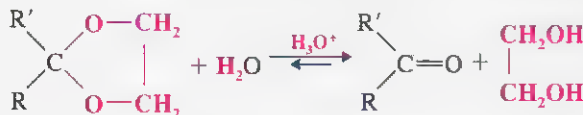
Denge şartları yarı-aseteller ve asetallerin oluşumunu ve hidrolizini yönetir.



Asetal oluşumu, ketonlar, basit alkoller ve HCl gazı ile etkileştirildiğinde tercih edilmez. Fakat halkalı asetal oluşumu, bir keton, 1,2-diolün aşırısıyla ve eser miktarda asit ile etkileştirildiğinde tercih edilir.



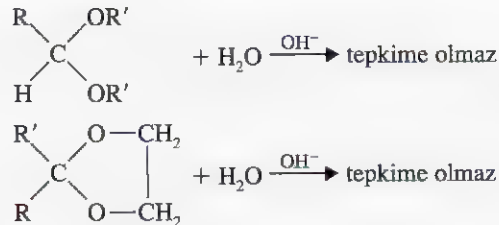
Bu tepkime de asetalin sulu asitle etkileştirilmesiyle geri döndürülebilir.



Problem 16.11 ➤ Aseton ve etilen glikolden, HCl gazı varlığında, halkalı asetal oluşum mekanizmasının bütün basamaklarını gösteriniz.

16.7C Koruyucu Gruplar Olarak Asetaller

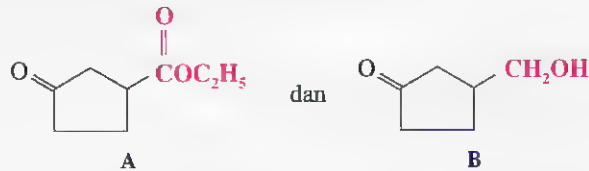
Asetaller, sulu asit içerisinde aldehitlere ve ketonlara hidroliz olmalarına karşın, **bazik çözeltilerde kararlıdır**.



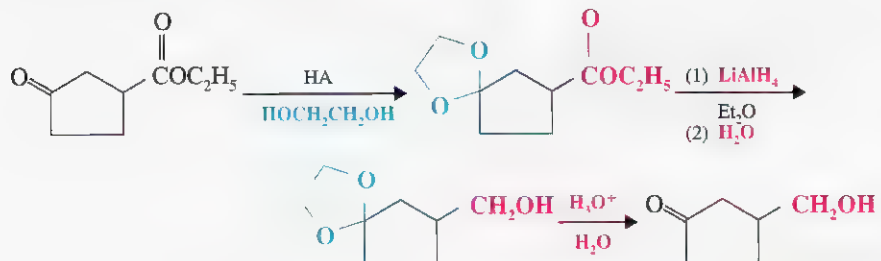
Koruyucu gruplar sentezler için stratejik aletlerdir.

Bu özellikten dolayı asetaller bize, **aldehit ve keton gruplarının bazik çözeltilerdeki istenmeyen tepkimelerden korunması** için kullanışlı bir yöntem sağlar. (Asetaller aslında *ikiz*-dieterlerdir ve bağlara karşı etkinlikleri eterler gibi bağlı olarak oldukça azdır.) Bir aldehit veya ketonu bir asetale dönüştürebilir, molekülün başka bir yerinde bir tepkime gerçekleştirir ve daha sonra asetali sulu asitle hidroliz edebiliriz.

Bir örnek olarak, aşağıdaki dönüşüm problemini ele alalım.

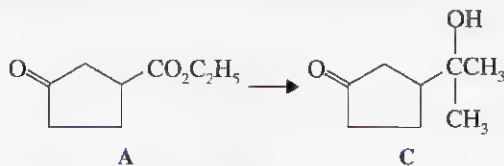


Keto grupları ester gruplarından daha kolay indirgenir. A'nın ester grubunu indirgeyebilen bir indirgeyici madde (örneğin LiAlH_4 veya H_2/Ni) keto grubunu da indirger. Fakat, eğer biz keto grubunu bir halkalı asetal grubuna dönüştürerek "korsak" (ester grubu tepkime vermez) bazik ortamda halkalı asetali etkilemeden ester grubunu indirgeyebiliriz. Ester indirgemesi bitirdikten sonra, halkalı asetali hidroliz edebilir ve arzuladığımız ürünü, B yi, elde edebiliriz.



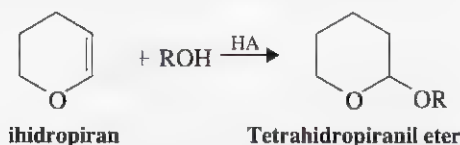
Problem 16.12 ➤ Eğer A, halkalı asetale çevrilmeden lityum alüminyum hidrür ile etkileştirilseydi hangi ürün elde edilirdi?

(a) Aşağıdaki dönüşümü yapabilmek için bir halkalı asetali nasıl kullanabileceğini- **Problem 16.13**
zi gösteriniz.



(b) Metilmagnezyum bromürün doğrudan A'ya katılması neden C'yi oluşturmada başarısız olur?

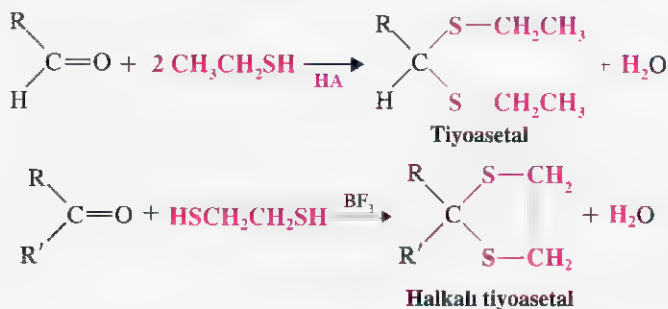
Dihidropiran, eser miktarda susuz HCl veya H₂SO₄ varlığında bir alkolle kolayca **Problem 16.14**
tepkimeye girerek bir tetrahidropironil (THP) eter oluşturur.



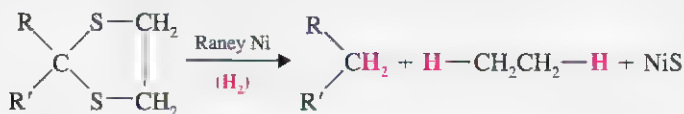
(a) Bu tepkime için uygun bir mekanizma yazınız. (b) Tetrahidropiranil eterler sulu bazlarda kararlıdır fakat sulu asitlerde hızla hidrolize uğrayarak başlangıç alkolünü ve diğer bir bileşiği verirler. Açıklayınız. (Diğer bileşik nedir?) (c) Tetrahidropiranil grubu alkol ve fenoller için koruyucu grup olarak kullanılabilir. 4-Kloro-1-bütanol ile başlayarak yapılan 5-metil-1,5-heksandiol sentezinde bu grubu nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz.



Aldehitler ve ketonlar tiyollerle tepkimeye girerek tiyoasetalleri oluştururlar.



Tiyoasetaller Raney nikeli ile tepkimeye girerek hidrokarbonları verdiklerinden organik sentezlerde önemlidirler. Raney nikeli, soğurulmuş hidrojen içeren özel bir nikel katalizördür. Bu tepkimeler (yani tiyoasetal oluşumu ve bunun ardından “kükürtün giderilmesi”) aldehit ve ketonların karbonil gruplarının —CH₂— gruplarına

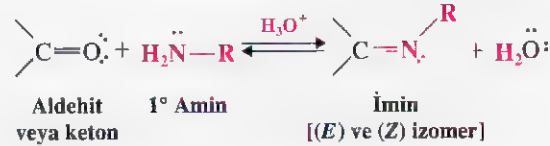


dönüştürülmesi için bize ek bir yöntem sağlar. Öğrendiğimiz diğer yöntem **Clemmensen indirgemesidir** (Alt bölüm 15.9). Alt bölüm 16.8B’de ise bunun **Wolff-Kishner indirgemesiyle** nasıl sağlanabileceğini göreceğiz.

Problem 16.15 ➤ (a) Sikloheksanonun sikloheksanole (b) benzaldehitin toluene dönüştürülmesinde tiyoasetal oluşumu ve Raney Nikel kükürt gidermesini nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz.

16.8 AMONYAK TÜREVLERİNİN KATILMASI

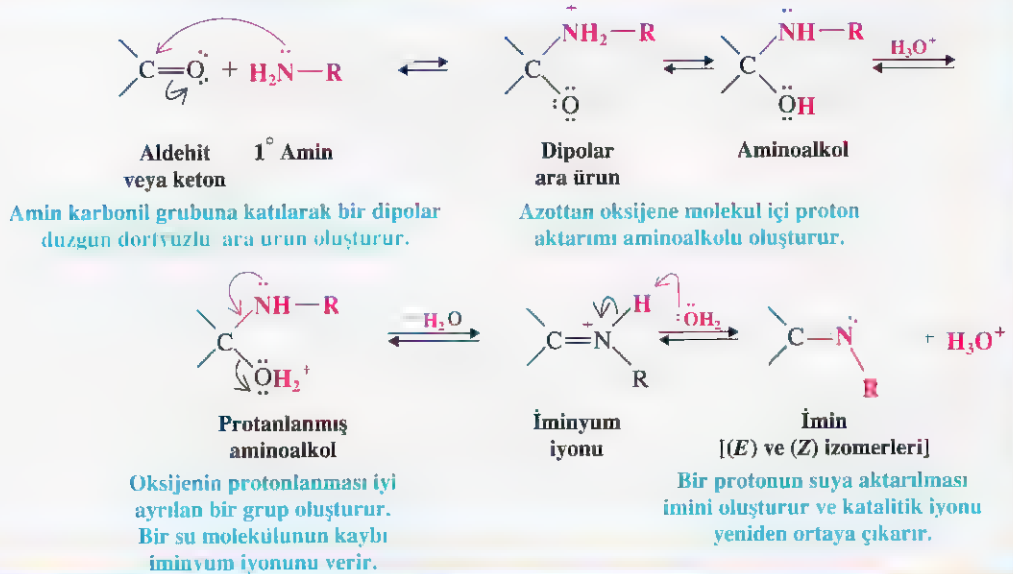
Aldehitler ve ketonlar birincil aminlerle (RNH_2) tepkime vererek **iminler** ($\text{RCH}=\text{NR}$ veya $\text{R}_2\text{C}=\text{NR}$) diye adlandırılan karbon-azot ikili bağına sahip bileşikler oluştururlar. Tepkime asitle katalizlenir ve ürün (*E*) ve (*Z*) izomerlerinin bir karışımı olarak oluşabilir.



İmin oluşumu çok düşük ve çok yüksek pH'de yavaştır ve genel olarak pH 4 ve 5 arasında en hızlı gerçekleşir. Eğer imin oluşumu için önerilen mekanizma dikkate alınırsa neden asit katalizörün gerekli olduğunu anlayabiliriz. Önemli basamak, protonlanmış alkolün bir su molekülü kaybederek iminyum iyonu haline geldiği basamaktır. Asit, alkol grubunu protonlayarak, zayıf bir ayrılan grubu ($-\text{OH}$ grubu) iyi bir ayrılan gruba ($-\text{OH}_2^+$ grubu) çevirir.

Tepkime için Mekanizma

İmin Oluşumu



Eğer hidronyum iyonu derişimi çok yüksekse tepkime daha yavaş ilerler, çünkü, aminin kendisi önemli oranda protonlanır ve bu da ilk basamakta gerekli nükleofil derişimini azaltacak bir etkidir. Hidronyum iyon derişimi çok az ise, tepkime yine yavaşlar çünkü, pro-

tonlanmış aminoalkol derişimi azalır. pH 4 ve pH 5 arasındaki bir pH en uygun olanıdır.

İmin oluşumu, bir çok biyokimyasal tepkimede de meydana gelir, çünkü enzimler, genellikle bir aldehit veya keton ile olan tepkimelerinde —NH_2 gruplarını kullanırlar. Bir imin bağının oluşumu, görme süreci sırasında meydana gelen tepkimelerin bir basamağında da önemlidir (bkz. “Görmenin Fotokimyası” Altbölüm 13.9)

İminler ayrıca, Altbölüm 20.5’te inceleyeceğimiz gibi, aminlerin yararlı laboratuvar sentezlerinde ara ürünler olarak oluşurlar.

Hidroksilamin (NH_2OH), hidrazin (NH_2NH_2) ve semikarbazit ($\text{NH}_2\text{NHCONH}_2$) gibi bileşiklerin iminleri aldehit ve ketonların türevleri olarak kullanım alanı bulurlar (Altbölüm 16.8A). Çizelge 16.2’de (sayfa 740’da) bu bileşiklerin örnekleri sıralanmıştır. Bu türevlerin oluşum mekanizmaları, az önce incelediğimiz, birincil aminlerden iminlerin oluşumu mekanizmasına benzer. İminlerde olduğu gibi, (E) ve (Z) izomerlerinin oluşumu da mümkündür.

Bu bölüm girişinde tartışılan pridoksal fosfat, imin fonksiyonel grubu üzerinden tepkimeye giren önemli bir koenzimdir. Ayrıca bkz. “Pridoksal Fosfatın Kimyası”, sayfa 742.

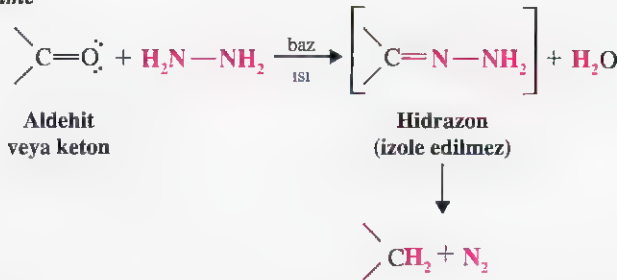
16.8A 2,4-Dinitrofenilhidrazonlar, Semikarbazonlar ve Oksimler

Aldehitler ve ketonların 2,4-dinitrofenilhidrazin, semikarbazit ve hidroksilamin ile olan tepkimelerinin ürünleri çoğu zaman bilinmeyen aldehit ve ketonların tanınması için kullanılır. Bu bileşikler, yani **2,4-dinitrofenilhidrazonlar, semikarbazonlar ve oksimler**, genellikle nispeten çözünmeyen katılardır ve keskin tipik erime noktalarına sahiptirler. Bilinmeyen bir bileşiğin türevinin erime noktası ile kimya kaynaklarındaki bilinen bir türevin erime noktasının karşılaştırılması, bilinmeyen bileşiğin tanınması için delil sağlayabilir. Organik Kimya için olan pek çok laboratuvar kitabı erime noktalarını veren çizelgeleri fazlaca içermektedir. Ancak, türevlerin erime noktalarının karşılaştırılması yöntemi yalnızca, türevlerinin erime noktaları daha önce literatürde bildirilen bileşikler için işe yarar. Spektroskopik yöntemler (özellikle İR, NMR, ve kütle spektrometrisi) bilinmeyen bileşiklerin tanınmasında genellikle daha çok kullanılırlar (Altbölüm 16.14).

16.8B Hidrazonlar: Wolff-Kishner İndirgemesi

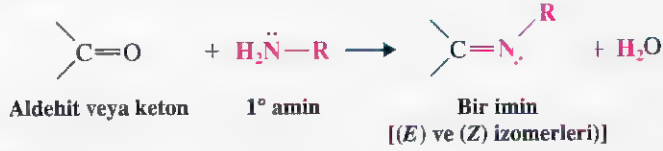
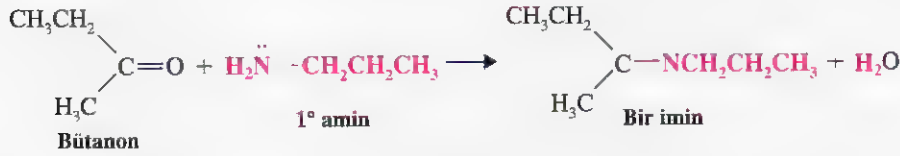
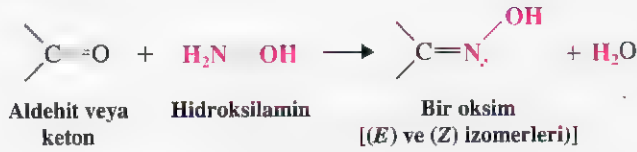
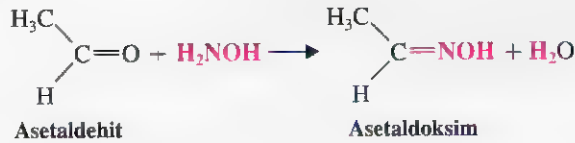
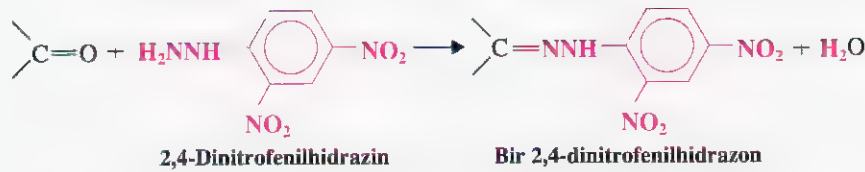
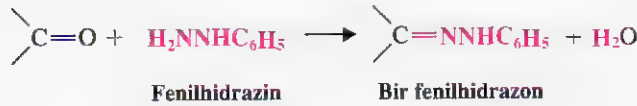
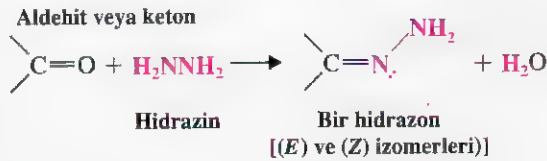
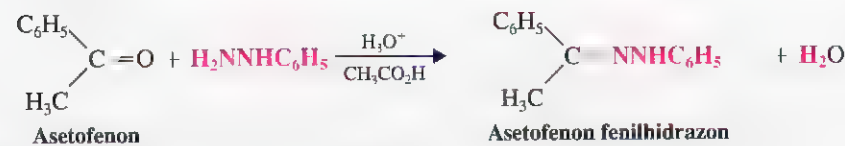
Hidrazonlar aldehit ve ketonların tanınmasında ara sıra kullanılır. Fakat, 2,4-dinitrofenilhidrazonlardan farklı olarak, basit hidrazonlar genellikle düşük erime noktalarına sahiptirler. Bununla beraber hidrazonlar, **Wolff-Kishner indirgemesi** diye bilinen aldehit ve ketonların karbonil gruplarının $\text{—CH}_2\text{—}$ gruplarına indirgenmesi için uygun bir yöntemin temelini oluştururlar.

Genel Tepkime



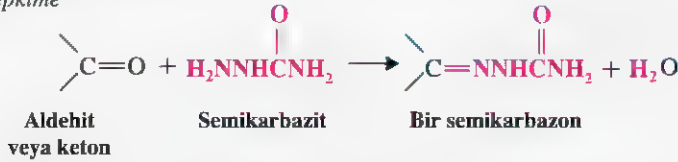
Özel Örnek



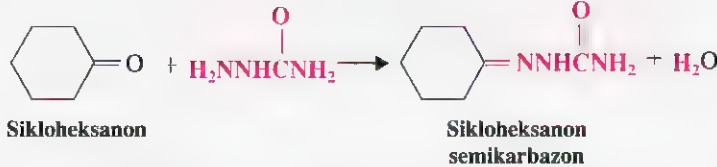
Çizelge 16.2 Aldehitler ve Ketonların Amonyak Türevleriyle Tepkimeleri**1. Birincil Aminlerle Tepkimesi***Genel Tepkime**Özel Örnek***2. Hidroksilamin ile Tepkimesi***Genel Tepkime**Özel Örnek***3. Hidrazin, Fenilhidrazin ve 2,4-Dinitrofenilhidrazin ile Tepkimeleri***Genel Tepkimeler**Özel Örnek*

Çizelge 16.2 (devam ediyor)**3. Semikarbazit ile Tepkimesi**

Genel Tepkime



Özel Örnek



Wolff-Kishner indirgemesi, eğer dimetilsülfoksit çözücü olarak kullanılırsa, çok daha düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilebilir.

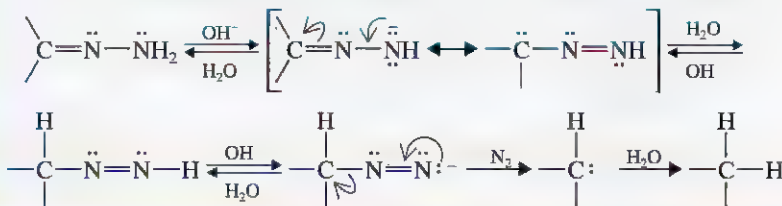
Wolff-Kishner indirgemesi, Clemmensen indirgemesini (Alt bölüm 15.9) ve tiyoasetallerin indirgenmesini (Alt bölüm 16.7D) tamamlar, çünkü bu üç tepkimenin hepsi $\text{C}=\text{O}$ grubunu $-\text{CH}_2-$ grubuna dönüştürür. Clemmensen indirgemesi kuvvetli

asidik ortamda gerçekleştirilir ve bazlara duyarlı bileşikler için kullanılabilir. Wolff-Kishner indirgemesi kuvvetli bazik çözeltilerde yapılır ve asitlere duyarlı bileşikler için kullanılabilir. Tiyoasetallerin indirgenmesi ise nötr çözeltilerde yapılır ve hem asit hem de bazlara duyarlı bileşikler için kullanılabilir.

Wolff-Kishner indirgemesinin mekanizması aşağıdaki gibidir. İlk basamak hidrazon oluşumudur. Daha sonra kuvvetli baz, hidrazonun $\text{CH}-\text{N}=\text{NH}$ yapıyı yeni bir türeve tautomerleşmesine yol açar. Bu türev, sonra, azot molekülünün baz-katalizli ayrılmasına uğrar. Özellikle kararlı azot molekülünün kaybedilişi tepkime için bir itici güç sağlar.



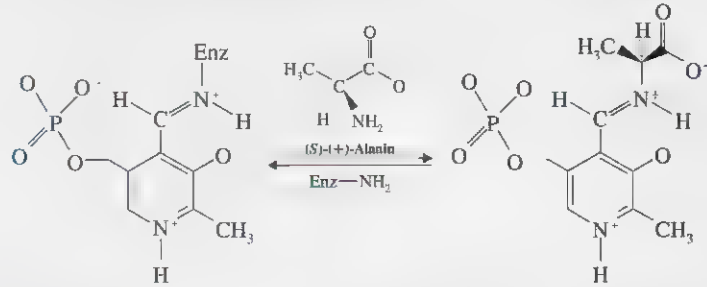
Aldehit ve keton karbonillerinin $-\text{CH}_2-$ grubuna indirgenmesi için araçlar.

Tepkime için Bir Mekanizma**Aldehitler ve Ketonların Wolf-Kishner İndirgenmesi****1. Basamak Hidrozon oluşumu.****2. Basamak Baz-katalizli tautomerleşme ve azot molekülünün ayrılışı.**

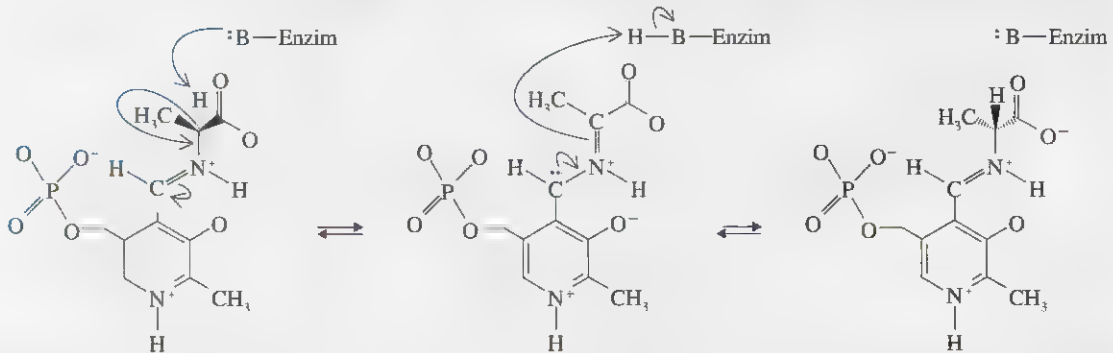
Piridoksal Fosfat

Piridoksal Fosfat (PLP), α -amino asitlerin önemli pek çok tepkimesine katılan biyolojik bir moleküldür (bkz. bölüm açılışı). Substrat ve özel enzime bağlı olarak PLP; amino ve keto gruplarının birbirine dönüşümü, dekarboksilleme, stereokimyasal olarak tersine dönme, ayrılma ve yer değiştirmeye sonuçlanacak tepkimeleri katalizleyebilir. PLP ile katalizlenen bu tepkimelerin tümünde, PLP'nin görevi geri dönüşümlü bir elektron çifti kabul edicisi olarak hizmet etmektir. Bu işlevinin özel bir örneği olarak PLP'nin yer aldığı bir rasemleşme tepkimesini ele alalım. Bakteriler, hücre duvarlarının yapımı için (*R*)-(-)-alanine (D-alanin olarak da bilinir, Altbölüm 24.2) ihtiyaç duyarlar. Fakat, alaninin en çok bulunan şekli, enantiyomer (*S*)-(+)-alanindir (veya L-alanin). Hücre duvarı sentezi için gerekli olan (*R*) enantiyomeri elde etmek için bakteriler, alaninin rasemik karışımının oluşumunu katalizlemek, böylece (*R*)-(-)-alanin elde etmek için alanin rasemaz adlı bir enzimi kullanırlar.

PLP'nin dahil olduğu enzimatik tepkimelerde ilk basamak, PLP'nin enzime bağlı olduğu imin bağının, PLP ile amino substrat arasındaki imin bağına dönüşümünü içerir. Burada (*S*)-(+)-alanin ile bu işlem görülmektedir.



Sonraki basamak enzimin içerisindeki bazik bir grubun etkisiyle alaninin α -karbonundan bir protonun uzaklaştırılmasını içerir. Bu anyonun oluşumu, PLP'deki pozitif yüklü piridin halkası, bir elektron çifti alıcısı olarak hizmet ettiğinden mümkün olan bir işlemdir (bkz. Problem 16.B2). Bu konjuge karbanyon ara ürünün oluşumu, alaninin α -karbonundaki kiralliğin kaybolmasına yol açar. Bunun ardından, üçgen düzlemsel α -karbon ara ürünün (diğer yüzünden) yeniden protonlanması alaninin rasemlenmesiyle sonuçlanır. Rasemlenmiş amino asidin ortaya çıkışı imin bağının, tekrar enzimin amino grubuna geri dönmesiyle meydana gelir (ilk basamağın tersi olan hidroliz basamağı yukarıda gösterilmektedir).

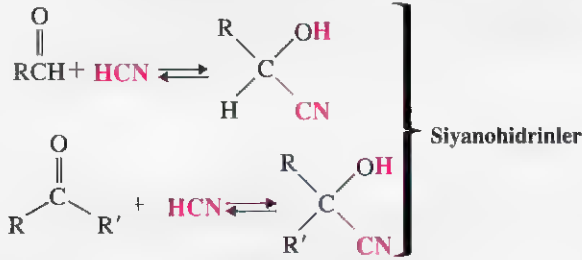


Problem 16.B1 ➤ Bir enzim bağlı PLP imininin, alanin gibi bir substrat bağlı PLP iminine nasıl dönüşebileceğini gösteren bir mekanizma yazınız.

Problem 16.B2 ➤ Alaninin rasemleşmesinde α -karbanyonun, piridin halkasının konjugasyonuyla nasıl kararlı kılındığını gösteren rezonans yapılarını yazınız.

16.9 HİDROJEN SİYANÜR KATILMASI

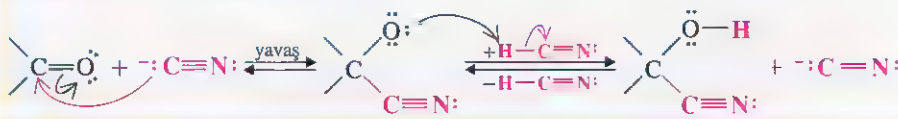
Hidrojen siyanür, aldehitlerin ve ketonların birçoğunun karbonil grubuna katılarak **siyanohidrinler** denilen bileşikler oluşturur. Karbonil grubunun oldukça fazla engellenmiş olduğu ketonlar bu tepkimeye girmezler.



Hidrojen siyanürün kendisinin katılması oldukça yavaş olur, çünkü HCN zayıf bir nükleofil kaynağıdır. Potasyum siyanürün veya zayıf asit olan HCN'den siyanür iyonları üretecek bir bazın katılması tepkimenin hızında önemli artışlara neden olur. Bu etki, İngiliz kimyacı Arthur Lapworth tarafından 1903 yılında keşfedildi ve onun HCN katılması üzerindeki bu çalışmaları, Lapworth'u organik kimyanın mekaniistik görüş öncülerinden birisi yaptı. Lapworth, katılmanın iyonik yapıda olduğunu varsaydı (13 yıl sonraki Lewis ve Kössel'in bağ teorileri dikkate alındığında önemli bir görüş). Lapworth, "siyanohidrinlerin oluşumunun, negatif siyanür iyonlarının karbonil ile nispeten yavaş olarak birleşmesi, ve bunun ardından, neredeyse aniden kompleksin hidrojenle birleşmesi şeklinde gösterilebileceğini" önerdi*.

Tepkime için Bir Mekanizma

Siyanohidrin Oluşumu



* Lapworth, A. J. Chem. Soc. **1903**, 83, 995 – 1005. Lapworth,'un çalışmasıyla ilgili güzel bir derleme için bkz. Saltzman, M. J. Chem. Educ. **1972**, 49, 750-752.

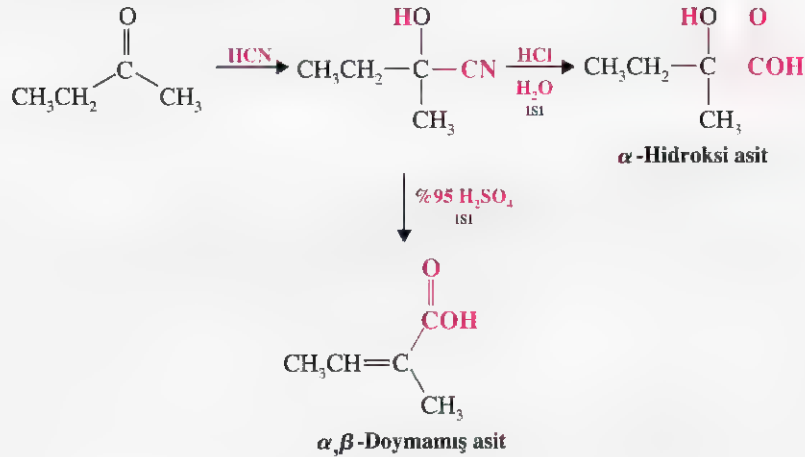
Siyanür iyonu, daha kuvvetli bir nükleofil olduğundan, karbonil karbonuna HCN'nin kendisinden çok daha hızlı atak yapabilir ve bu onun katalitik etkisinin kaynağıdır. Siyanür iyonunun katılması bir kere olunca, ara ürünün kuvvetli bazik alkoksit oksijen atomu, ortamda var olan herhangi bir asitten bir proton koparır. Eğer bu asit HCN ise, bu basamak siyanür iyonunu tekrar üretir.

Siyanür iyonundan daha kuvvetli olan bazlar, bu tepkimeyi, HCN'yi ($pK_a \cong 9$) bir asit-baz tepkimesiyle siyanür iyonuna dönüştürerek katalizlerler.

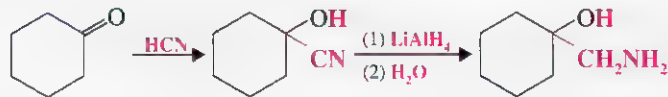


Sıvı hidrojen siyanür bu tepkime için kullanılabilir (HCN oda sıcaklığında gazdır), fakat HCN çok zehirli ve uçucu olduğundan tepkime ortamında oluşturulması daha güvenlidir. Bu, aldehit veya ketonun sulu sodyum siyanür ile karıştırılması ve sonra karışıma yavaşça sülfürik asit katılmasıyla yapılabilir. **Bununla beraber, bu işlemde bile büyük özen gösterilmeli ve tepkime çok etkin bir çeker ocakta yürütülmelidir.**

Siyanohidrinler organik sentezlerde yararlı ara ürünlerdir. Kullanılan şartlara bağlı olarak, asidik hidroliz siyanohidrinleri α -hidroksi asitlere ya da α,β -doymamış asitlere dönüştürür. (Bu hidrolizin mekanizması Altbölüm 18.8H'de tartışılacaktır.) Siyanohidrinlerden α -hidroksi asitlerin hazırlanması basit şekerlerin Kiliani-Fischer sentezinin bir kısmıdır (Altbölüm 22.9A).



Lityum alüminyum hidrür ile bir siyanohidrinin indirgenmesi bir β -aminoalkol verir.

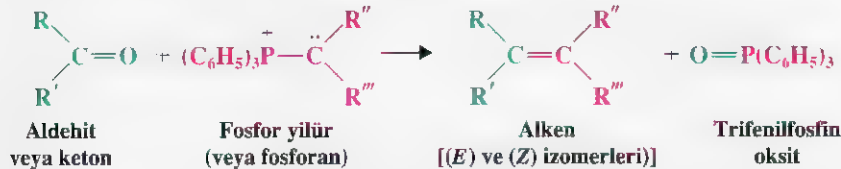


Problem 16.16

- (a) Asetaldehitten çıkarak, bir siyanohidrin ara ürünü üzerinden laktik asiti ($\text{CH}_3\text{CHOHCO}_2\text{H}$) nasıl hazırlayabileceğinizi gösteriniz. (b) Laktik asitin hangi stereoizomerini elde etmeyi umuyorsunuz?

16.10 YILÜRLERİN KATILMASI: WITTIG TEPKİMESİ

Aldehit ve ketonlar fosfor yilürlerle tepkimeye girerek *alkenleri* ve trifenilfosfin oksiti verirler. (Bir yilür, pozitif bir heteroatoma bitişik bir negatif karbonu olan nötr bir moleküldür). Fosfor yilürler fosforanlar olarak da bilinirler.

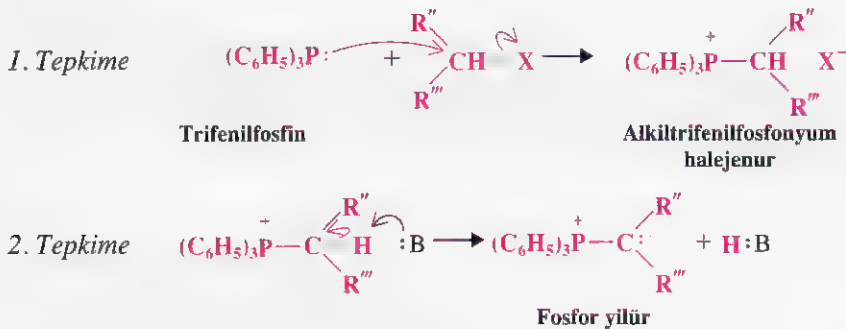


Wittig tepkimesi olarak bilinen bu tepkimenin alkenlerin sentezi için önemli bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Wittig tepkimesi çok çeşitli bileşiklere uygulanabilir ve sonuçta (E) ve (Z) izomerlerin bir karışımı oluşmasına rağmen, *üründeki ikili bağın yerinde herhangi bir belirsizlik olmadığından* diğer alken sentezlerine üstünlük sağlar. (Bu tepkime, oluşan karbokatyonun daha kararlı karbokatyon ara ürünlerine çevrilmesiyle çok sayıda alken ürünler veren E1 ayrılmalarına zıttır. Hem E1 hem de E2 ayrılma tepkimeleri, uzaklaştımlanabilecek farklı β-hidrojenler olduğunda çok sayıda ürünler üretebilir.)

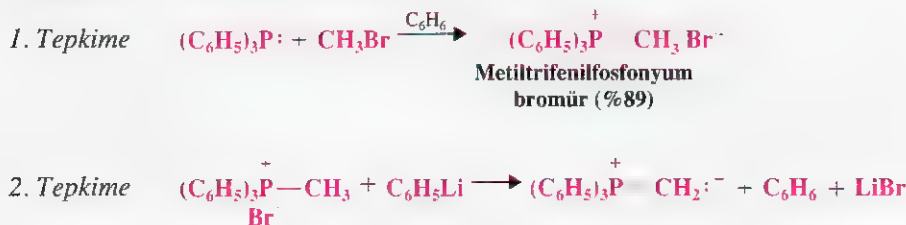
Fosfor yilürler, trifenilfosfin ve alkil halojenürlerden kolayca hazırlanabilirler. Bunların hazırlanması iki tepkimeyi kapsar.

Georg Wittig, bu tepkimeyi, Tübingen Üniversitesinde 1954'de keşfetti ve 1979 yılında Kimya Nobel Ödülünü bir ortakla kazandı.

Genel Tepkime



Özel Örnek



İlk tepkime nükleofilik yer değiştirme tepkimesidir. Trifenilfosfin çok iyi bir nükleofil ve zayıf bir bazdır. 1° ve 2° alkil halojenürlerle bir S_N2 mekanizmasına göre kolayca tepkimeye girerek, bir alkiltrifenilfosfonyum tuzu vermek üzere, alkil halojenürün halojenürü ile yer değiştirir. İkinci tepkime bir asit-baz tepkimesidir. Kuvvetli bir baz (genellikle alkallityum veya fenillityum) fosfora bağlı karbondan bir proton kopararak yilürü oluşturur.

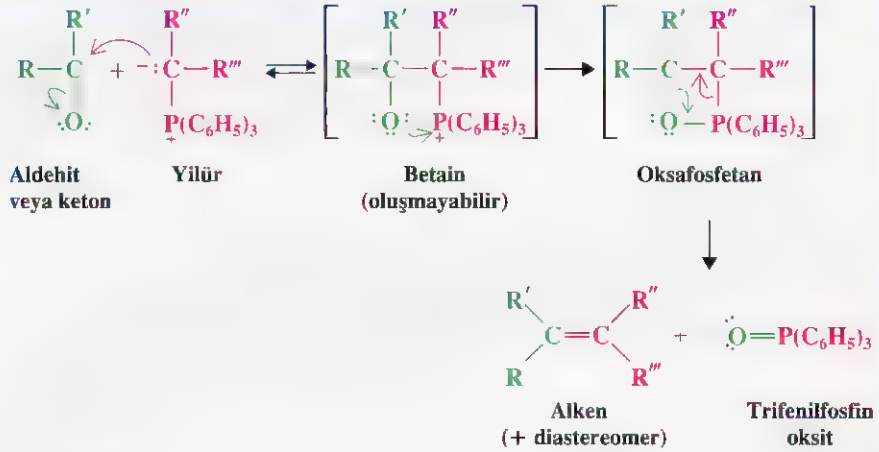
Fosfor yilürler, aşağıda gösterilen iki rezonans yapının melezi olarak gösterilebilir. Kuantum mekaniği hesaplamaları ilk yapının katkısının nisbeten önemsiz olduğunu belirtmektedir.



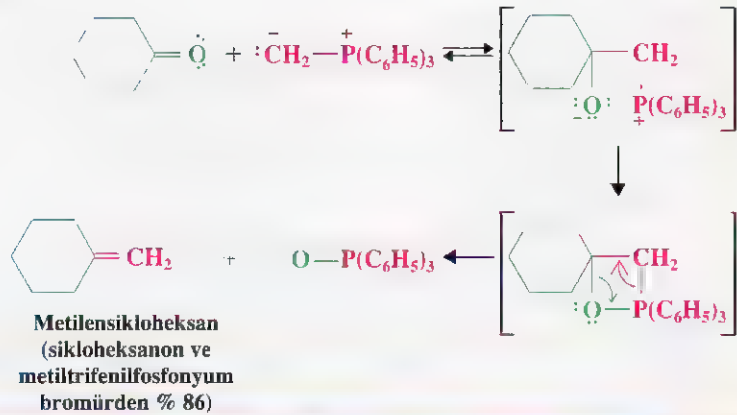
Wittig tepkimesinin mekanizması önemli oranda çalışma konusu olmuştur. İlk önceki mekanistik öneride, karbanyon olarak davranan yilürlerin aldehit ve ketonun karbonil karbonuna atak yaptığı, ayrılmış yüklere sahip ve **betain** olarak adlandırılan bir ara ürünün oluştuğu ileri sürülmüştür. Sonraki basamakta, betainin, **oksafosfetan** olarak adlandırılan dört üyeli kararsız bir halkalı sisteme dönüştüğü ve bunun da, kendiliğinden hemen trifenilfosfin oksit kaybederek bir alkene dönüştüğü düşünülür. Bununla birlikte, E. Vedejs'in (Wisconsin Üniversitesi) ve diğerlerinin çalışmalarında betainin ara ürün olmadığı, oksafosfetanın siklokatalıma tepkimesi ile doğrudan oluştuğu ileri sürülmüştür. Wittig tepkimesinin itici gücü trifenilfosfin oksitteki çok kuvvetli ($\Delta H^\circ = 540 \text{ kJ mol}^{-1}$) fosfor-oksijen bağının oluşmasıdır.

Tepkime için Bir Mekanizma

Wittig Tepkimesi



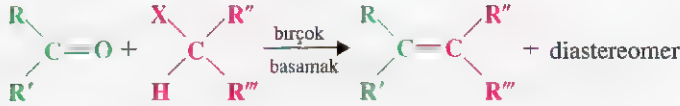
Özel Örnek



Betainden (eğer gerçekten oluştuysa) trifenilfosfin oksitin ayrılması az önce gösterildiği gibi iki ayrı basamakta gerçekleşebilir veya her iki adım da aynı anda olabilir.

Wittig sentezleri karışık görülebilmeye karşın, gerçekte uygulamada yapımları kolaydır. Çoğu basamaklar aynı tepkime kabında yürütülebilir ve sentezin bütünü birkaç saatte içerisinde gerçekleştirilebilir.

Wittig sentezinin toplam sonucu aşağıdadır.



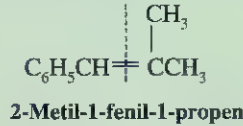
Wittig sentezinin plânlanması, istenilen alkene aldehit veya keton bileşeninin ve halojenür bileşeninin neler olabileceğinin belirlenmesiyle başlar. R gruplarının herhangi biri veya tamamı hidrojen olabilir, ancak, gruplardan en azından bir tanesi hidrojen olduğunda verimler genellikle daha iyidir. Halojenür bileşeni birincil, ikincil veya metil halojenür olmalıdır.

Örnek Problem

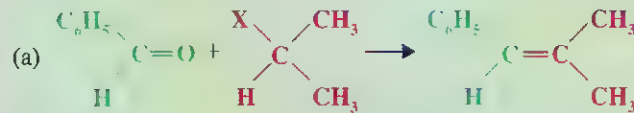
2-Metil-1-fenil-1-propen için bir Wittig sentezi tasarlayınız.

Cevap

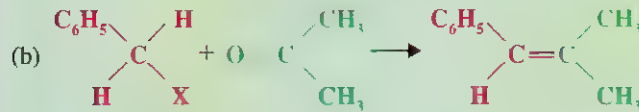
Bileşiğin yapısını ikili bağın her iki tarafındaki gruplara dikkat ederek inceleriz.



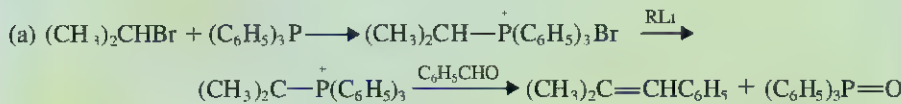
Sentez için iki genel yaklaşım mümkündür.



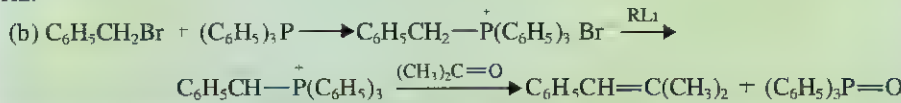
veya



(a)'da önce 2-kloropropandan yilürü hazırlarız ve daha sonra benzaldehitte tepkimeye sokarız.

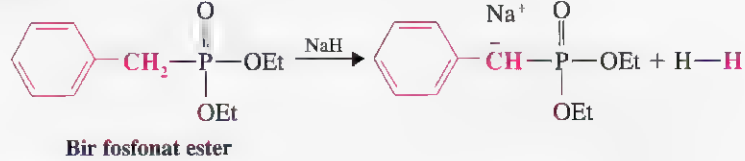


(b)'de ise yilürü benzil halojenürden yapabilir ve sonra asetonla tepkimeye sokabiliriz.

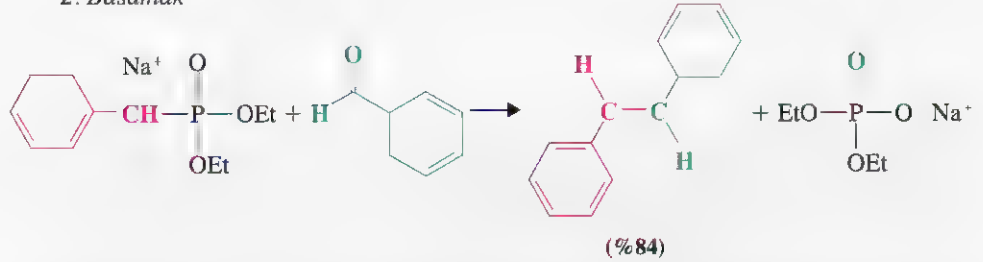


Wittig tepkimesinin yaygın olarak kullanılan bir çeşidi **Horner – Wadsworth – Emmons** düzenlemesidir. Horner – Wadsworth – Emmons tepkimesi, trifenilfosfonyum tuzu yerine bir fosfonat esterini kullanımı gerektirir. Ana ürün genellikle alkenin (*E*) izomeridir. Fosfonat ester karbanyonu oluşturmak için sodyum hidrür, potasyum *ter*-bü-toksit ve bütillityum gibi bazı bazlar kullanılır. Aşağıdaki tepkime dizisi bir örnek olarak verilmiştir.

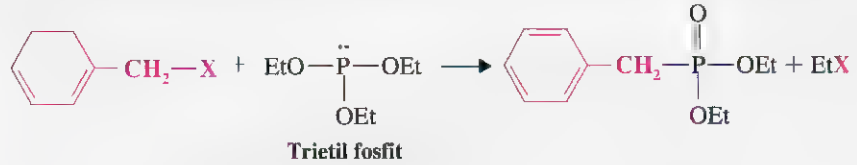
1. Basamak



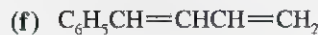
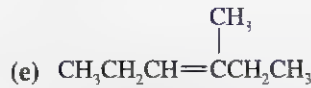
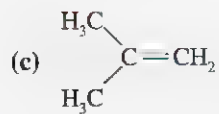
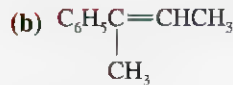
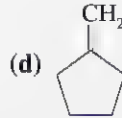
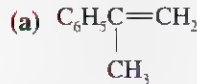
2. Basamak



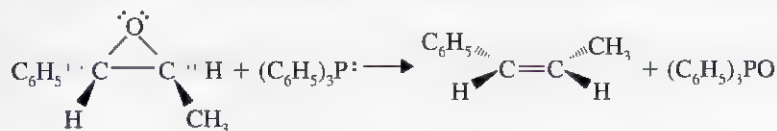
Fosfonat esterini, bir trialkil fosfit $[(RO)_3P]$ ile uygun bir halojenürün (bu işlem Arbuzov tepkimesi olarak bilinir) tepkimesinden hazırlanır. Aşağıda bir örnek verilmiştir.



Problem 16.17 ➤ Başlangıç maddeleri olarak trifenilfosfine ek olarak gerekli aldehitlere, ketonlara ve organik halojenürlere sahip olduğun varsayınız. Wittig tepkimesini kullanarak aşağıdaki her bir alkeni nasıl sentezleyebileceğiniz gösteriniz.



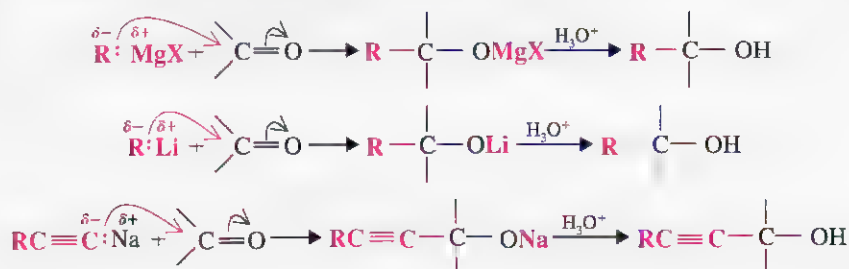
Trifenilfosfin, epoksitlerin alkene dönüştürülmesinde de kullanabilir. örneğin;



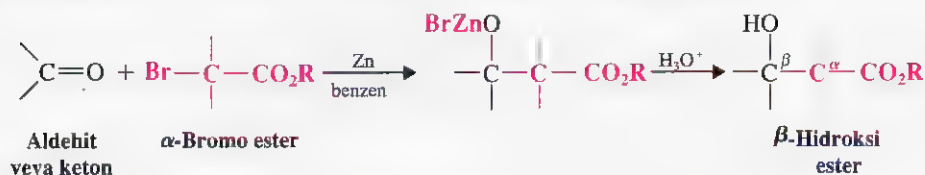
Bu tepkime için uygun bir mekanizma öneriniz.

16.11 ORGANOMETALİK REAKTİFLERİN KATILMASI; REFORMATSKY TEPKİMESİ

Altbölüm 12.8'de Grignard bileşiklerinin, organolityum bileşiklerinin ve sodyum alkinürlerin aldehit ve ketonlara katılmasını öğrendik. Bu tepkimeler, o zaman gördüğümüz gibi, değişik alkollerin üretiminde kullanılabilir.



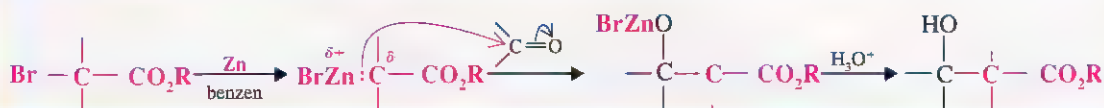
Şimdi, bir aldehit veya ketonun karbonil grubuna organoçinko reaktifinin katılmasını içeren benzer tepkimeleri inceleyeceğiz. *Reformatsky tepkimesi* olarak bilinen bu tepkime, aldehit ve ketonun karbon iskeletini uzatır ve β -hidroksi esterler verir. Bu tepkime bir aldehit veya keton ile bir α -bromo esterin çinko metali varlığında etkileştirilmesini içerir; çözücü olarak çoğu kez benzen kullanılır. Başlangıç ürünü bir çinko alkoksittir ve bu da, β -hidroksi esterin oluşması için hidroliz edilmelidir.



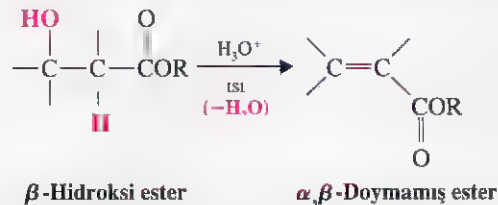
Tepkimede ara ürün, Grignard reaktifine benzer bir davranışla karbonil grubuna katılan bir organoçinko bileşiği olarak ortaya çıkar.

Tepkime için Bir Mekanizma

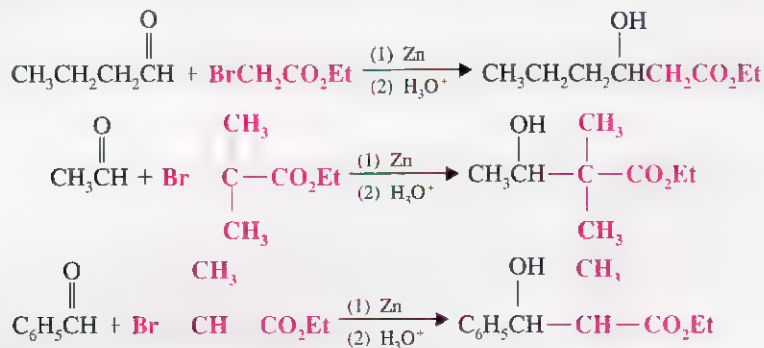
Reformatsky Tepkimesi



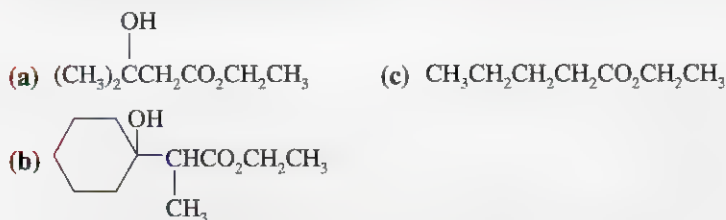
Organoçinko reaktifi, Grignard reaktifinden daha az etkin olduğundan ester grubuna katılmaz. Reformatsky tepkimesinden elde edilen β -hidroksi esterler, α,β -doymamış ester vermek üzere kolayca su kaybederler. Çünkü, suyun ayrılması, ester grubunun karbon-oksijen ikili bağı ile konjuge olan karbon-karbon ikili bağı içeren bir sistem oluşur.



Refomatsky tepkimesinin örnekleri aşağıda verilmiştir (burada Et = CH₃CH₂ —):

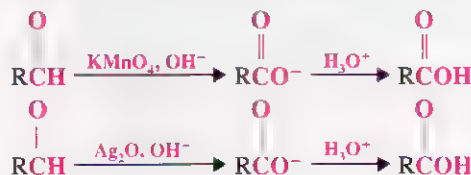


Problem 16.19 ➤ Aşağıdaki bileşiklerin her birinin sentezinde Reformatsky tepkimesini nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz. (Bazı durumlarda ek basamaklar gerekebilir.)



16.12 ALDEHİTLERİN VE KETONLARIN YÜKSELTGENMESİ

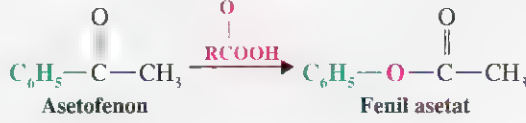
Aldehitler ketonlardan çok daha kolay yükseltgenirler. Aldehitler potasyum permanganat gibi kuvvetli yükseltgen maddelerle kolayca yükseltgenirler ve ayrıca, aldehitler, gümüş oksit gibi ılıman yükseltgen bileşiklerle de yükseltgenebilirler.



Bu yükseltgenmelerde aldehitlerin karbonil karbon atomuna bağlı hidrojenini kaybettiklerine dikkat ediniz. Ketonlar, bu hidrojenden yoksun olmaları nedeniyle, yükseltgenmeye karşı daha dirençlidir.

16.12A Aldehitler ve Ketonların Baeyer-Villiger Yükseltgenmesi

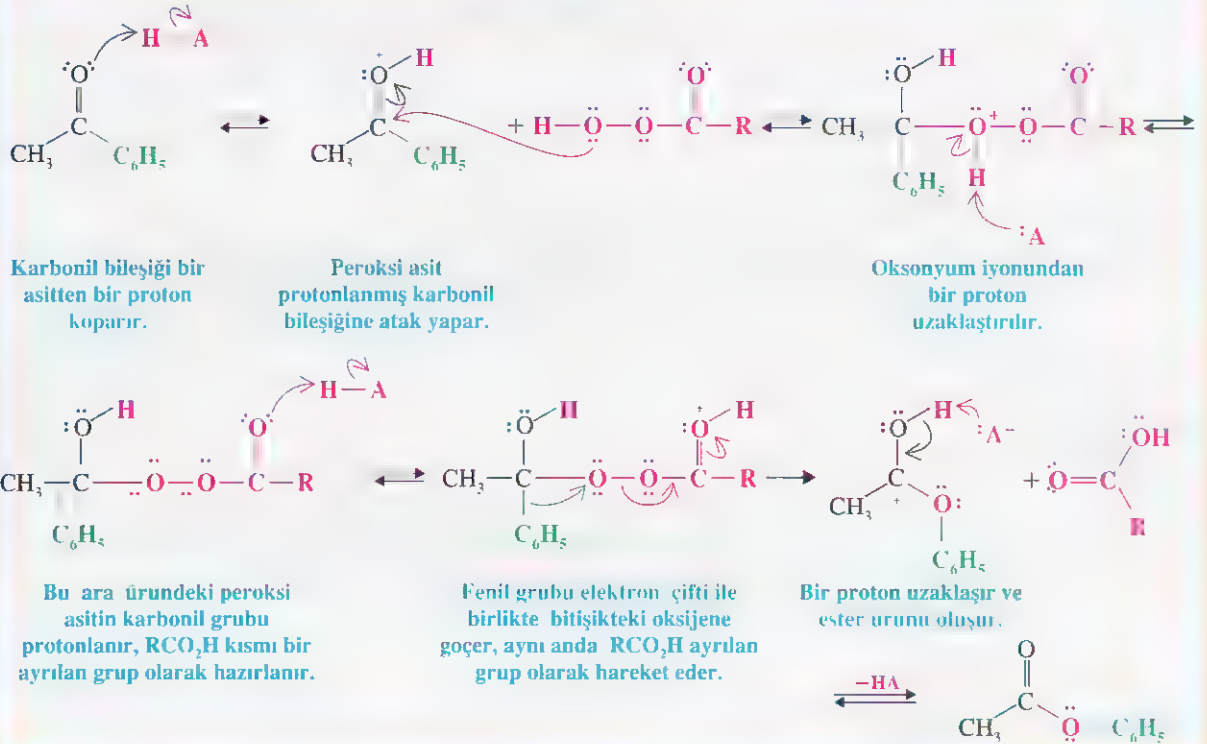
Hem aldehitler hem de ketonlar peroksi asitler tarafından yükseltgenirler. *Baeyer-Villiger yükseltgenmesi* olarak bilinen bu tepkime özellikle ketonlar için yararlıdır, çünkü ketonları karboksilik esterlere dönüştürür. Örnek olarak, asetofenonun peroksi asit ile etkileştirilmesi, onu bir estere, fenil asetata çevirir.



Bu tepkime için önerilen mekanizma aşağıdaki basamakları içerir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Baeyer-Villiger Yükseltgenmesi



Bu tepkimenin ürünleri, fenil grubunun metil grubundan daha fazla göçmeye karşı eğilimi olduğunu göstermiştir. Böyle bir durum olmasaydı, ürün $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_5$ değil $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ olurdu. Bir grubun göçmeye eğilimi, onun göçme kabiliyeti olarak bilinir. Baeyer-Villiger yükseltgenmesi ve diğer tepkimeler üzerindeki çalışmalar bir grubun **göçme kabiliyetinin** $\text{H} > \text{fenil} > 3^\circ \text{ alkil} > 2^\circ \text{ alkil} > 1^\circ \text{ alkil} > \text{metil}$ şeklinde olduğunu göstermiştir. Bütün durumlarda bu sıralama, elektron çiftleriyle göçen gruplar, yani anyonlar içindir.

Problem 16.20 ➤ Benzaldehit bir peroksiasit ile tepkimeye girdiğinde ürün benzoik asittir. Bu tepkimenin mekanizması asetofenon için az önce verilenin benzeridir ve sonuç, fenile göre hidrojen atomunun daha büyük göçme kabiliyeti olduğunu gösterir. Söz konusu tüm basamakları gösteriniz.

Problem 16.21 ➤ Siklopentanonun Baeyer-Villiger yükseltgenmesinden oluşabilecek ürünün yapısını yazınız.

Problem 16.22 ➤ 3-Metil-2-bütanonun Bayer-Villiger yükseltgenmesinden oluşabilecek ana ürün nedir?

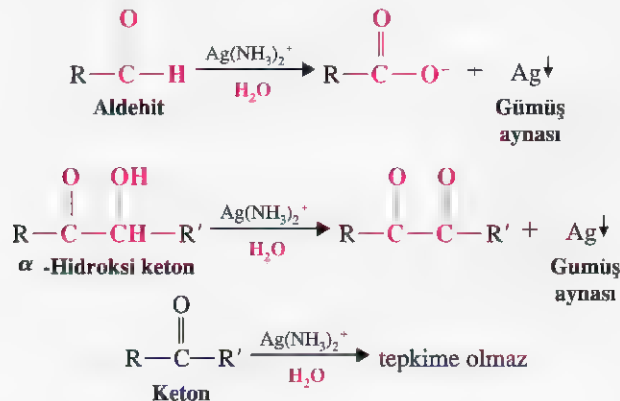
16.13 ALDEHİTLER VE KETONLAR İÇİN KİMYASAL ANALİZLER

16.13A Aldehitlerin ve Ketonların Türevleri

Aldehitler ve ketonlar, karbonil içermeyen bileşiklerden, amonyak türevleriyle olan tepkimeleriyle ayırt edilebilirler (Alt bölüm 16.8). Semikarbazit, 2,4-dinitrofenilhidrazin, ve hidroksilamin, aldehit ve ketonlarla tepkimeye girerek çökelekler oluştururlar. Semikarbazonlar ve oksimler genellikle renksizdir fakat 2,4-dinitrofenilhidrazonlar genellikle portakal rengindedir. Bu türevlerin erime noktaları belirli aldehit ve ketonların tanınmasında kullanılabilir.

16.13B Tollens Denemesi (Gümüş Aynası Denemesi)

Aldehitlerin daha kolay yükseltgemesi aldehitlerin çoğu ketonlardan ayırt edilmesi için kullanışlı bir deneme sağlar. Sulu gümüş nitrat ile sulu amonyakın karıştırılması Tollens reaktifi olarak bilinen bir çözelti oluşturur. Bu reaktif diamonyumgümüş(I) iyonu; $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$, içerir. Bu iyon çok zayıf bir yükseltgen madde olmasına karşın, aldehitleri karboksilat anyonlarına yükseltir. Bu olduğunda, gümüş, +1 yükseltgenme basamağından $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ metalik gümüşe indirgenir. Tepkime hızı yavaş ve kabın cidarları temizse, metalik gümüş, deney tüpünün duvarlarında bir ayna olarak birikir; eğer böyle değilse griden siyaha bir çökelek oluşur. Tollens reaktifi α -hidroksi ketonlar hariç bütün ketonlarla olumsuz sonuç verir:

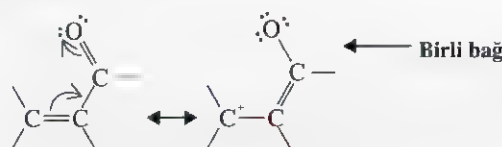


16.14 ALDEHİT VE KETONLARIN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

16.14A Aldehitler ve Ketonların İR Spektrumları

Aldehitler ve ketonların karbonil grupları $1665 - 1780 \text{ cm}^{-1}$ aralığında çok kuvvetli $\text{C}=\text{O}$ gerilme soğurması bandları verirler. Soğurmanın tam yeri (Çizelge 16.3) aldehit veya ketonun yapısına bağlıdır ve bu, İR spekturumunda en tipik ve en yararlı soğurmadır. Doymuş, halkasız aldehitler tipik olarak 1730 cm^{-1} civarında; benzeri ketonlar ise 1715 cm^{-1} civarında soğurma yaparlar.

Karbonil grubunun bir ikili bağ veya bir benzen halkası ile konjugasyonu $\text{C}=\text{O}$ soğurmasını yaklaşık 40 cm^{-1} daha düşük frekanslara doğru kaydırır. Düşük frekanslara olan bu kayma, konjuge bileşiğin ikili bağının birli bağ karakteri kazanmaya başlamasından kaynaklanır (aşağıdaki rezonans yapılarına bakınız) ve birli bağlar ikili bağlardan daha kolay gerilirler.



Halkalı ketonlarda karbonil soğurmasının yeri halkanın büyüklüğüne bağlıdır. (Çizelge 16.3'teki halkalı bileşikler karşılaştırınız). *Halka büyüklüğü küçüldükçe $\text{C}=\text{O}$ gerilme bandı daha büyük frekanslara doğru kayar.*

Ayrıca, aldehitlerin CHO grubunun $\text{C}-\text{H}$ bağ titreşimleri $2700 - 2775 \text{ cm}^{-1}$ ve $2820 - 2900 \text{ cm}^{-1}$ bölgelerinde kolayca tanınabilen iki zayıf band verirler.

Şekil 16.1'de feniletanalın İR spektrumu görülmektedir.

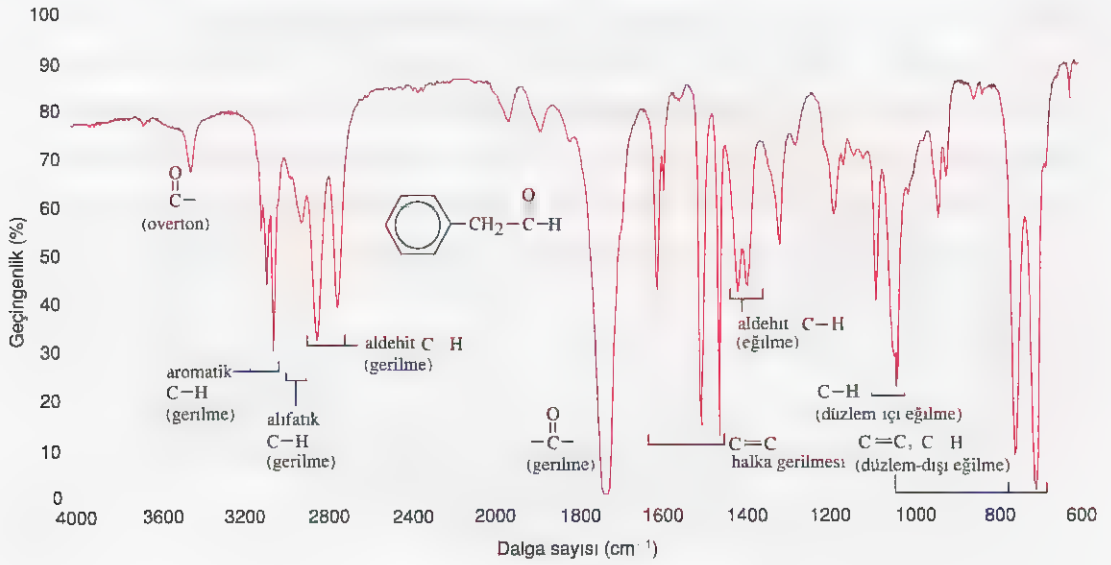
16.14B Aldehitler ve Ketonların NMR Spektrumları

^{13}C NMR Spektrumları Bir aldehit veya ketonun karbonil karbon atomu, ^{13}C spekturumunda $\delta 180 - 200$ bölgesinde tipik NMR sinyalleri verir. Neredeyse bu bölgede başka sinyaller olmadığından *bu bölgede (yaklaşık $\delta 200$) bir sinyalin bulunuşu bir karbonil grubunun varlığını kuvvetle düşündürür.*

^1H NMR Spektrumları Bir aldehit protonu, ^1H NMR spekturumunda hemen hemen diğer protonların soğurma yapmadığı oldukça düşük alandaki bir bölgede ($\delta 9-10$) bir sinyal verir ve bu yüzden kolayca tanınabilir.

Çizelge 16.3 Aldehitler ve Ketonların Karbonil Gerilme Bandları

C=O Gerilme Frekansları			
Bileşik	Bölge (cm^{-1})	Bileşik	Bölge (cm^{-1})
R — CHO	1720–1740	RCOR	1705–1720
Ar — CHO	1695–1715	ArCOR	1680–1700
	1680–1690		1665–1680
		Sikloheksanon	1715
		Siklopentanon	1751
		Siklobütanon	1785

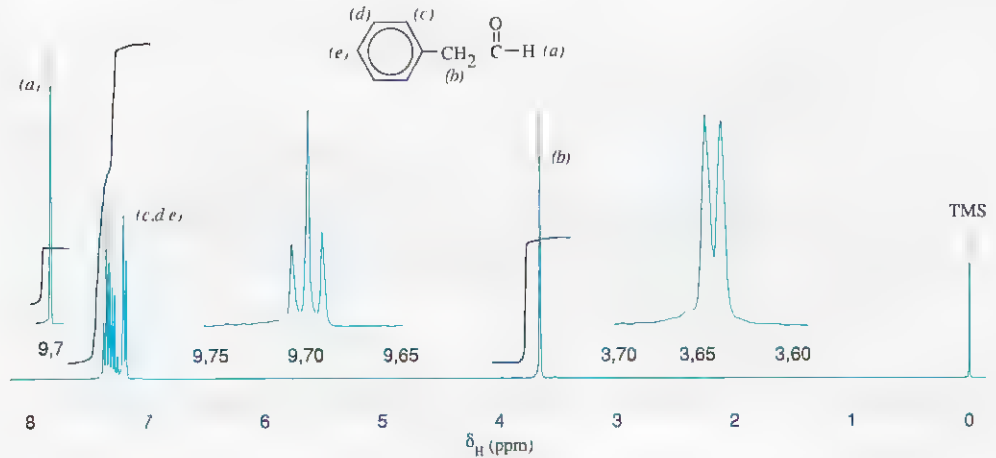


Şekil 16.1 Feniletanalın İnfrared Spektrumu.

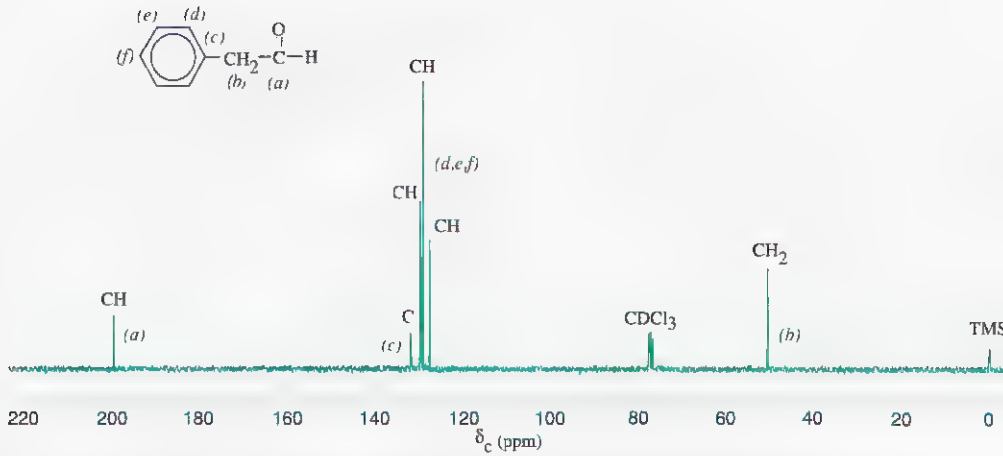
Alifatik aldehitlerin aldehit protonu, komşu karbon atomundaki protonlarla spin-spin eşleşmesi yapar ve yarılanın şekli, α -karbon atomundaki süstitüsyon derecesini ortaya çıkarır. Örnek olarak asetaldehitte (CH_3CHO) aldehit protonu piki metilin üç protonu tarafından bir dörtekiye, metil protonların piki ise aldehit protonu tarafından bir ikiliye yarılr. Eşleşme sabiti yaklaşık 3 Hz'dir.

α -Karbondaki protonlar karbonil grubu tarafından perdelenebilir ve sinyalleri genellikle δ 2,0 – 2,3 bölgesinde görünür. Metil ketonlar δ 2,1 civarında kendilerine özgü (3H) bir birli verirler.

Şekil 16.2 ve 16.3'te feniletanalın açıklamalı ^1H ve ^{13}C spektrumları göstermektedir.



Şekil 16.2 Feniletanalın 300 MHz ^1H NMR spektrumu Aldehit ve metilen protonları arasındaki küçük eşleşme (2,6 Hz) genişletilmiş olarak ayrıca gösterilmiştir.



Şekil 16.3 Feniletanalın genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu. DEPT ^{13}C NMR'den elde edilen bilgiler ve ait oldukları karbonlar her pikin yanında gösterilmiştir.

16.14C Aldehit ve Ketonların Kütle Spektrumları

Ketonların kütle spektrumu genellikle moleküler iyon karşılık gelen bir pik verir. Aldehitler ise, kütle spektrumlarında, aldehit hidrojeninin kopmasından kaynaklanan bas-
kın bir $M^+ - 1$ piki oluştururlar. Ketonlar, genellikle karbonil grubunun her iki tarafından
da kopmaya uğrayarak açilyum iyonları, $\text{RC}=\text{O}^+$, verir; burada R ketonun her iki ta-
rafındaki alkil grubu da olabilir. Çoğu aldehit ve ketonda McLafferty çevrilmesi üze-
rinden (Alt bölüm 9.16C) parçalanma da mümkündür.

16.14D UV Spektrumları

Doymuş aldehitler ve ketonların karbonil grupları 270 ve 300 nm arasındaki UV bölge-
sinde zayıf bir soğurma bandı verirler. Bu band, karbonil grubu bir ikili bağ ile konju-
ge olduğunda daha uzun dalga boylarına (300-350 nm) kayar.

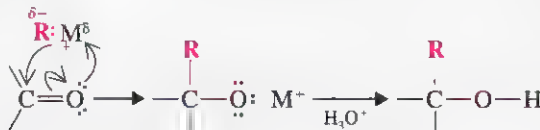
Aldehit ve Ketonların Katılma Tepkimelerinin Mekanizmalarının Özeti

Şimdiye kadar incelediğimiz, aldehitler ve ketonların karbonil karbonunda meyda-
na gelen nükleofilik katılma tepkimeleri aşağıda özetlenmiştir. Bölüm 17'de diğer ör-
nekleri de göreceğiz.

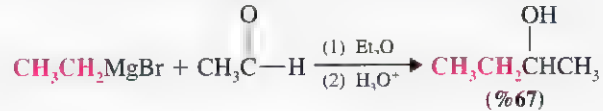
Aldehit ve Ketonların Nükleofilik Katılma Tepkimeleri

1. Organometalik Bileşiklerin Katılması

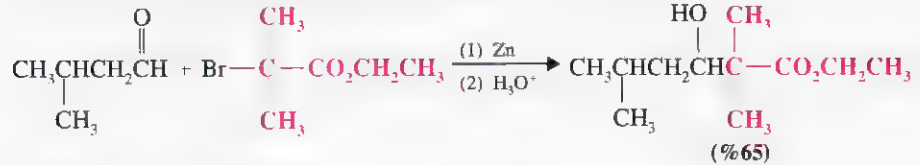
Genel Tepkime



Bir Grignard Reaktifinin Kullanıldığı Özel Örnek (Alt bölüm 12.7)

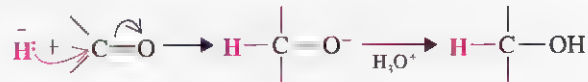


Refomatsky Tepkimesinin Kullanıldığı Özel Örnek (Alt bölüm 16.11)

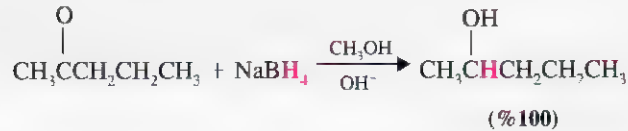
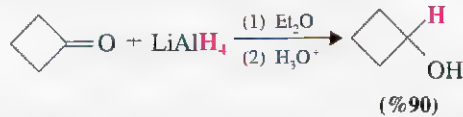


2. Hidrür İyonunun Katılması

Genel Tepkime

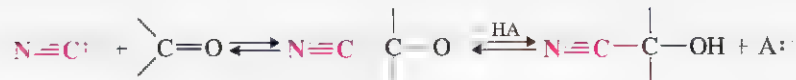


Metal Hidrürlerinin Kullanıldığı Özel Örnek (Alt bölüm 12.3)

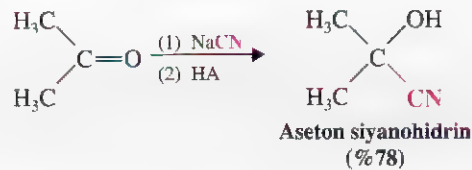


3. Hidrojen Siyanür Katılımı (Altbölüm 16.9)

Genel Tepkime

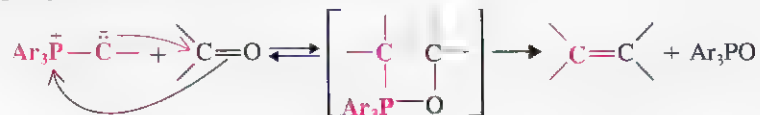


Özel Örnek



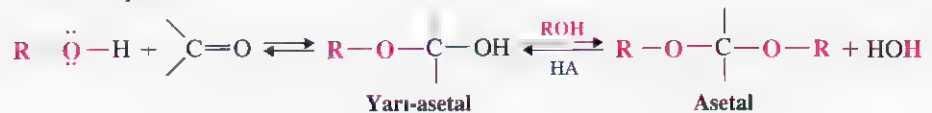
4. Yilürlerin Katılması (Altbölüm 16.10)

Wittig Tepkimesi

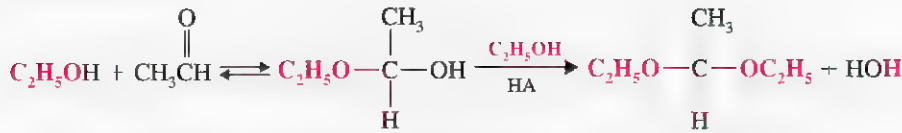


5. Alkollerin Katılması (Altbölüm 16.7)

Genel Tepkime

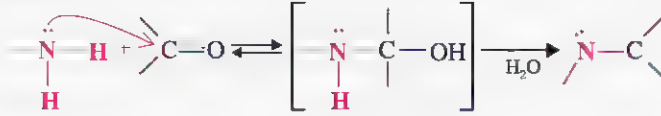


Özel Örnek

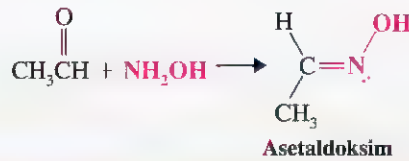


6. Amonyak Türevlerinin Katılması (Altbölüm 16.8)

Genel Tepkime



Özel Örnek



Anahtar Terimler ve Kavramlar

Tautomerleşme	Altbölüm 16.5B
Enoller	Altbölüm 16.5B
Keto-enol tautomerleşmesi	Altbölüm 16.5B
Karbonil karbonuna nükleofilik katılma	Altbölüm 16.6
Yarı-asetaller	Altbölüm 16.7A
Asetaller	Altbölüm 16.7B
İminler	Altbölüm 16.8
Hidrazonlar, semikarbazonlar ve oksimler	Altbölüm 16.8A
Siyanohidrinler	Altbölüm 16.9
Yilurler	Altbölüm 16.10

16.23 Aşağıdaki bileşiklerin her biri için bir yapı formülü yazınız ve bir başka kabul edilebilir isim veriniz. **EK PROBLEMLER**

- | | | |
|----------------------|--------------------|--------------------------|
| (a) Formaldehit | (f) Asetofenon | (k) Etil izopropil keton |
| (b) Asetaldehit | (g) Benzofenon | (l) Diizopropil keton |
| (c) Fenilasetaldehit | (h) Salisilaldehit | (m) Dibütil keton |
| (d) Aseton | (i) Vanilin | (n) Dipropil keton |
| (e) Etil metil keton | (j) Dietil keton | (o) Sınnamaldehit |

16.24 Propanol, aşağıdaki her bir reaktifle tepkimeye girdiğinde oluşacak ürünlerin yapı formüllerini yazınız.

- | | |
|--|---|
| (a) NaBH_4 , sulu NaOH içerisinde | (f) H_2 ve Pt |
| (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, sonra H_2O | (g) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ve HA |
| (c) LiAlH_4 , sonra H_2O | (h) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ |
| (d) Ag_2O , OH | (i) (1) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, Zn; (2) H_3O^+ |
| (e) $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CH}_2$ | (j) $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$ |

* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.

(k) Hidroksilamin

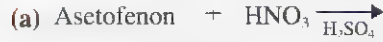
(l) Semikarbazit

(m) Fenilhidrazin

(n) Soğuk seyreltik KMnO_4 (o) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, HA(p) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, HA, sonra Raney nikeli

16.25 Asetonun, Problem 16.24'teki her bir reaktifte tepkimesinden oluşan (eğer oluşursa) ürünlerin yapı formüllerini yazınız.

16.26 Asetofenonun aşağıdaki tepkimelerinin her birinden ne elde ederdiniz?



16.27 (a) Fenil propil ketonun benzen ve gerekli olan diğer reaktiflerden sentezi için üç yöntem öneriniz. (b) Fenil propil ketonun bütilbenzene dönüşümü için de üç yöntem belirtiniz.

16.28 Benzaldehiti aşağıdaki her bir bileşiğe nasıl dönüştürebileceğinizi gösteriniz. Gerek duyulan herhangi bir reaktif kullanabilir ve birden fazla basamağa ihtiyaç duyabilirsiniz.

(a) Benzil alkol

(b) Benzoik asit

(c) Benzoil klorür

(d) Benzofenon

(e) Asetofenon

(f) 1-Feniletanol

(g) 3-Metil-1-fenil-1-bütanol

(h) Benzil bromür

(i) Toluen

(j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ (k) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}^{18}\text{O}$ (l) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHDOH}$ (m) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ (n) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NOH}$ (o) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NNHC}_6\text{H}_5$ (p) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NNHCONH}_2$ (q) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$

16.29 Etil fenil ketonun aşağıdaki bileşiklerin her birinden nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz:

(a) Benzen

(b) Benzol klorür

(c) Benzonitril, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$

(d) Benzaldehit

16.30 Benzaldehitin aşağıdaki bileşiklerin her birinden nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz.

(a) Benzil alkol

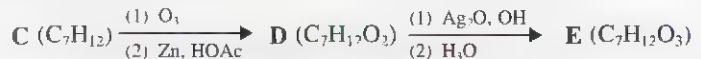
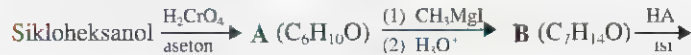
(b) Benzoik asit

(c) Feniletin,

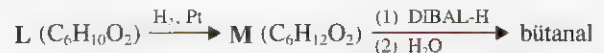
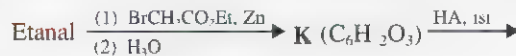
(d) Feniletin (stiren)

(e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$ (f) $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{N}$

16.31 A – E bileşiklerinin yapılarını yazınız.



16.32 Aşağıdaki tepkime dizisi, bir aldehitin karbon zincirinin iki karbon atomu daha nasıl uzatılabileceğini gösteriyor. K – M ara ürünlerinin yapıları nasıldır?



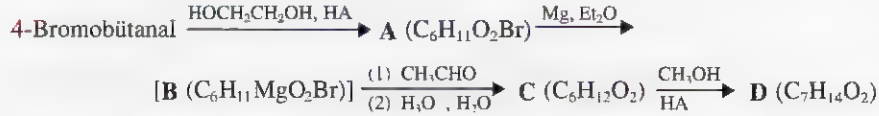
İpucu: L'nin ^{13}C NMR spektrumu δ 166,7, δ 114,5, δ 122,8, δ 60,2, δ 17,9 ve δ 14,3 de sinyaller içerir.

16.33 Seyreltik HCl ile ısıtılması, piperonalı (Altbölüm 16.3) $C_7H_6O_3$ formülüne sahip bir bileşiğe çevirir. Bu bileşik nedir ve ne tür bir tepkime olmuştur?

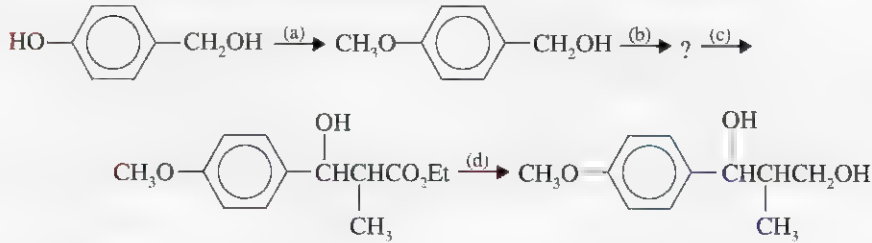
16.34 Benzil bromürden başlayarak, aşağıdaki her bir bileşiği nasıl sentezleyeceğinizi gösteriniz.



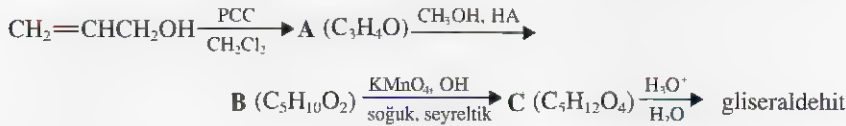
16.35 A ve D Bileşikleri olumlu Tollens testi vermemesine karşın, C bileşiği olumlu test verir. A – D'nin yapılarını yazınız.



16.36 Aşağıdaki sentezde gösterilmeyen reaktifleri ve ara ürünleri belirtiniz.

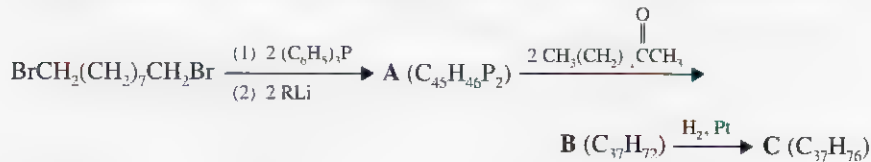


16.37 Gliseraldehitin (Altbölüm 5.14A) bir sentezi burada gösterilmektedir. A – C ara ürünleri nelerdir ve gliseraldehitin hangi stereoizomerini elde edebileceğinizi umuyorsunuz?



16.38 (R)-3-Fenil-2-pentanoneun sodyum borhidrür ile indirgenmesini göz önüne alınız. İndirgenme tamamlandıktan sonra, karışım kromatografi ile iki kısma ayrılır. Bu kısımlar izomerik bileşikler içerir ve her izomer optikçe aktiftir. Bu iki izomer nedir ve bunlar arasındaki stereoizomerik ilişki nedir?

16.39 Uyku sineği dişisinin seks feromonunun (sekicisinin) yapısı aşağıdaki sentezle doğrulanmıştır. C bileşiğinin, doğal feromonun her yönden aynı olduğu görülmüştür (erkek sineğin davranışı dahil). A, B ve C için yapılar öneriniz.

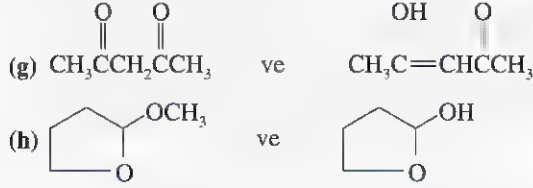


16.40 Aşağıdaki her bir şık için, bileşikleri birbirinden ayırt edici basit kimyasal testler öneriniz.

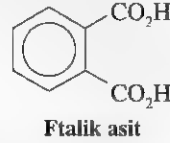
(a) Benzaldehit ve benzil alkol

(b) Heksanal ve 2-heksanon

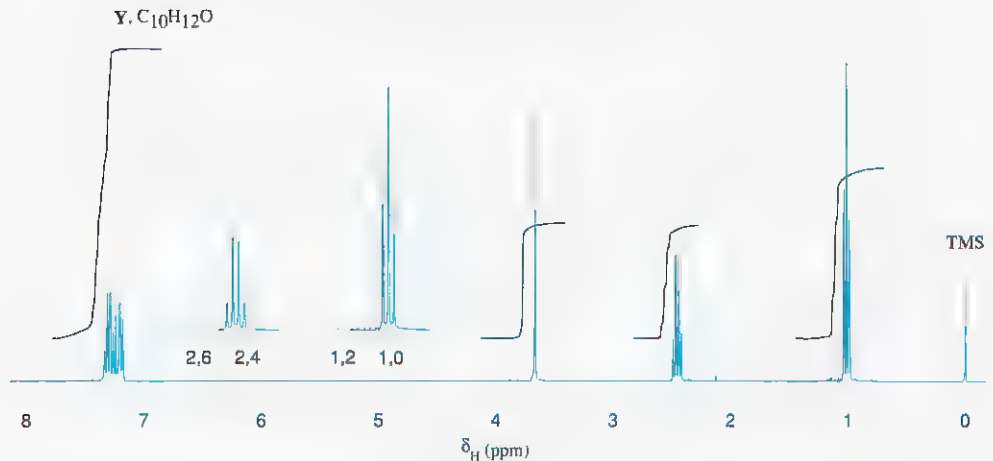
- (c) 2-Heksanon ve heksan
 (d) 2-Heksanol ve 2-heksanon
 (e) $C_6H_5CH=CHCOC_6H_5$ ve $C_6H_5COC_6H_5$
 (f) Pentanal ve dietil eter



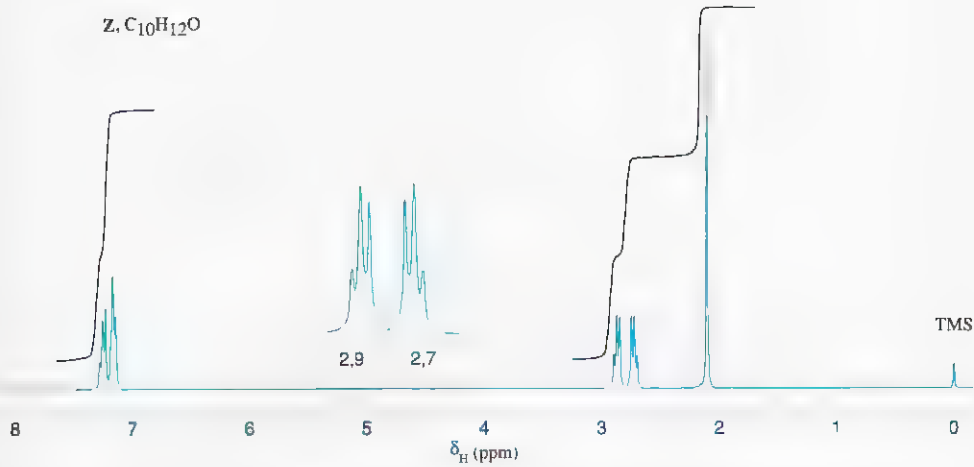
- 16.41** W ve X bileşikleri izomerlerdir ve C_9H_8O molekül formüllerine sahiptirler. Her biri 1715 cm^{-1} civarında kuvvetli bir soğurma bandı verir. Her birinin sıcak, bazik potasyum permanganat ile yükseltgenmesi ve ardından asitlendirilmesi ftalik asiti oluşturur. W'nun 1H NMR spektrumunda $\delta\ 7,3$ 'te bir çoklu, $\delta\ 3,4$ 'te bir birli pik görünür. X'in 1H NMR spektrumunda ise $\delta\ 7,5$ 'te bir çoklu, $\delta\ 3,1$ 'de bir üçlü ve $\delta\ 2,5$ 'te bir üçlü vardır. W ve X için yapılar öneriniz.



- 16.42** Y ve Z bileşikleri $C_{10}H_{12}O$ formülüne sahip izomerlerdir. Her bir bileşiğin IR spektrumu 1710 cm^{-1} civarında kuvvetli bir soğurma bandı verir. Y ve Z'nin 1H NMR spektrumu Şekil 16.4 ve Şekil 16.5'te verilmiştir. Y ve Z için yapılar öneriniz.
- 16.43** A bileşiği ($C_9H_{18}O$) fenilhidrazon oluşturur fakat olumsuz Tollens testi verir. A'nın IR spektrumu 1710 cm^{-1} civarından kuvvetli bir band içerir. A'nın



Şekil 16.4 Y Bileşiğinin 300 MHz 1H NMR spektrumu (Problem 16.42). Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

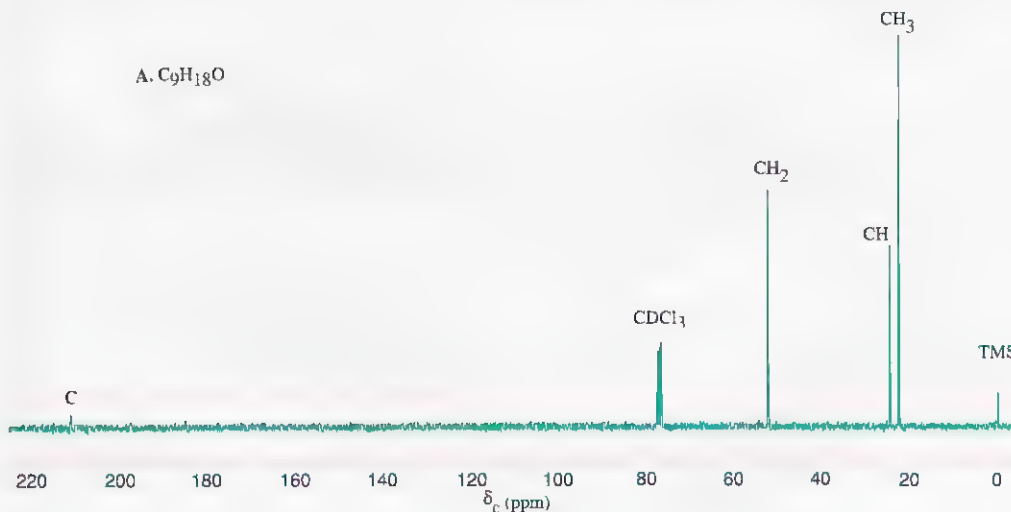


Şekil 16.5 Z Bileşiğinin 300 MHz ^1H NMR spektrumu (Problem 16.42). Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

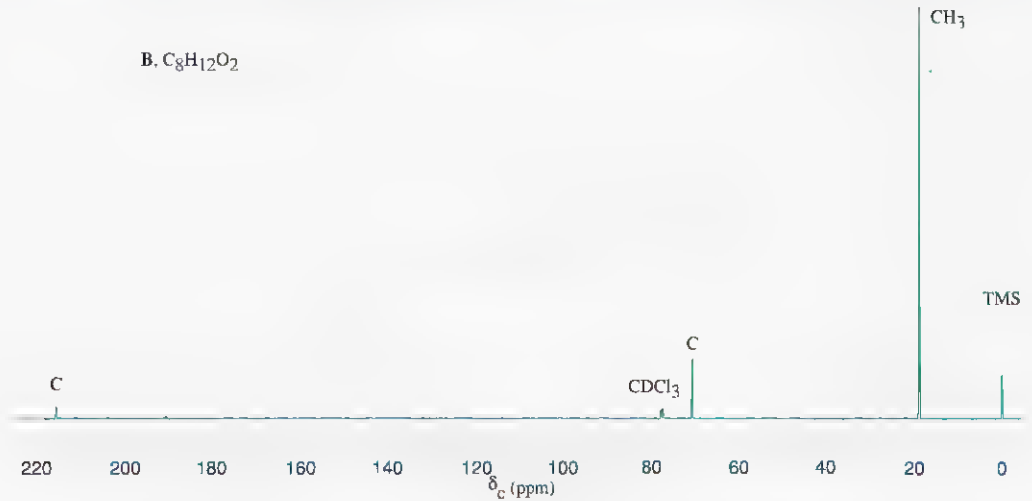
genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR, spektrumu Şekil 16.6'da verilmiştir. A için bir yapı öneriniz.

16.44 B bileşiği ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$) İR spektrumunda kuvvetli bir karbonil soğurması gösterir. B'nin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu Şekil 16.7'de verilmiştir. B için bir yapı öneriniz.

16.45 Semikarbazit ($\text{H}_2\text{NNHCONH}_2$) bir ketonla (veya bir aldehit) tepkimeye girdiğinde bir semikarbazon (Alt bölüm 16.8A) oluşur. Bu tepkimede semikarbazitin yalnızca bir azot atomu nükleofil olarak davranır ve ketonun karbonil karbonuna atak yapar. Bu tepkimenin ürünü $\text{R}_2\text{C}=\text{NCONHNH}_2$ 'den



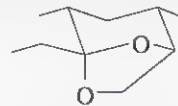
Şekil 16.6 A bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu (Problem 16.43). DEPT ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen bilgiler pikler üzerinde verilmiştir.



Şekil 16.7 B bileşiğinin geniş band protonu eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu, Problem 16.44. DEPT ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen bilgiler pikler üzerinde verilmiştir.

daha çok $R_2C=NNHCONH_2$ 'dir. Semikarbazitin iki azot atomunun bağlı olarak daha az nükleofilik olduğu bu durumdan sorumlu olan etken nedir?

- 16.46** Hollanda karaağaç hastalığına, karaağaç kabuk böceği tarafından karaağaç aktarılan bir mantar neden olur. Dişi böcek güzel bir karaağaçta yerleştiğinde aşağıda yapısı verilen multistriatin de dahil olmak üzere bir çok feromon salgılar. Bu feromonlar, beraberinde öldürücü mantar getiren erkek böcekleri çeker.



Multistriatin

Multistriatinin oda sıcaklığında seyreltik sulu asitlerle etkileştirilmesi, 1715 cm^{-1} civarında kuvvetli bir infrared piki veren $C_{10}H_{20}O_3$ ürününün oluşumuna yol açar. Bu ürün için bir yapı öneriniz.

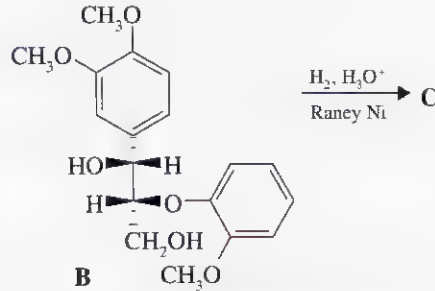
- 16.47** Benzaldehitin endüstriyel sentezinde toluen ve klor molekülü başlangıç maddesi olarak kullanılır ve $C_6H_5CHCl_2$ oluşur. Bu bileşik daha sonra benzaldehite dönüştürülür. Bu işlemin içerdiği basamakları yazınız.
- 16.48** $C_6H_{12}O$ formüllü optikçe aktif bir bileşik 2,4-dinitrofenilhidrazin ile olumlu, fakat Tollens reaktifi ile olumsuz test sonuçları verir. Bu bileşiğin yapısı nedir?
- 16.49** Aldehitler ve simetrik olmayan ketonların olması durumunda, oksimlerin iki izomeri mümkündür. Bu izomerleşmenin kaynağı nedir?
- 16.50** E. J. Corey (Harvard Üniversitesi) tarafından yapılan prostaglandin $F_{2\alpha}$ ve E_2 sentezinde, aşağıdaki yapı bir ara üründür. Bir Horner–Wadsworth–Emmons

MS (m/z): 196,1084 (M^+ , yüksek çözünürlükte), 178

IR (cm^{-1}): 3400 (geniş), 3050, 2850 (CH_3 -O gerilme)

1H NMR (δ , $CHCl_3$ 'te): 1,21 (i, 3H, $J = 7$ Hz); 2,25 (b, 1H); 2,83 (ç, 1H); 3,58 (i, 2H, $J = 7$ Hz); 3,82 (b, 6H); 6,70 (b, 3H).

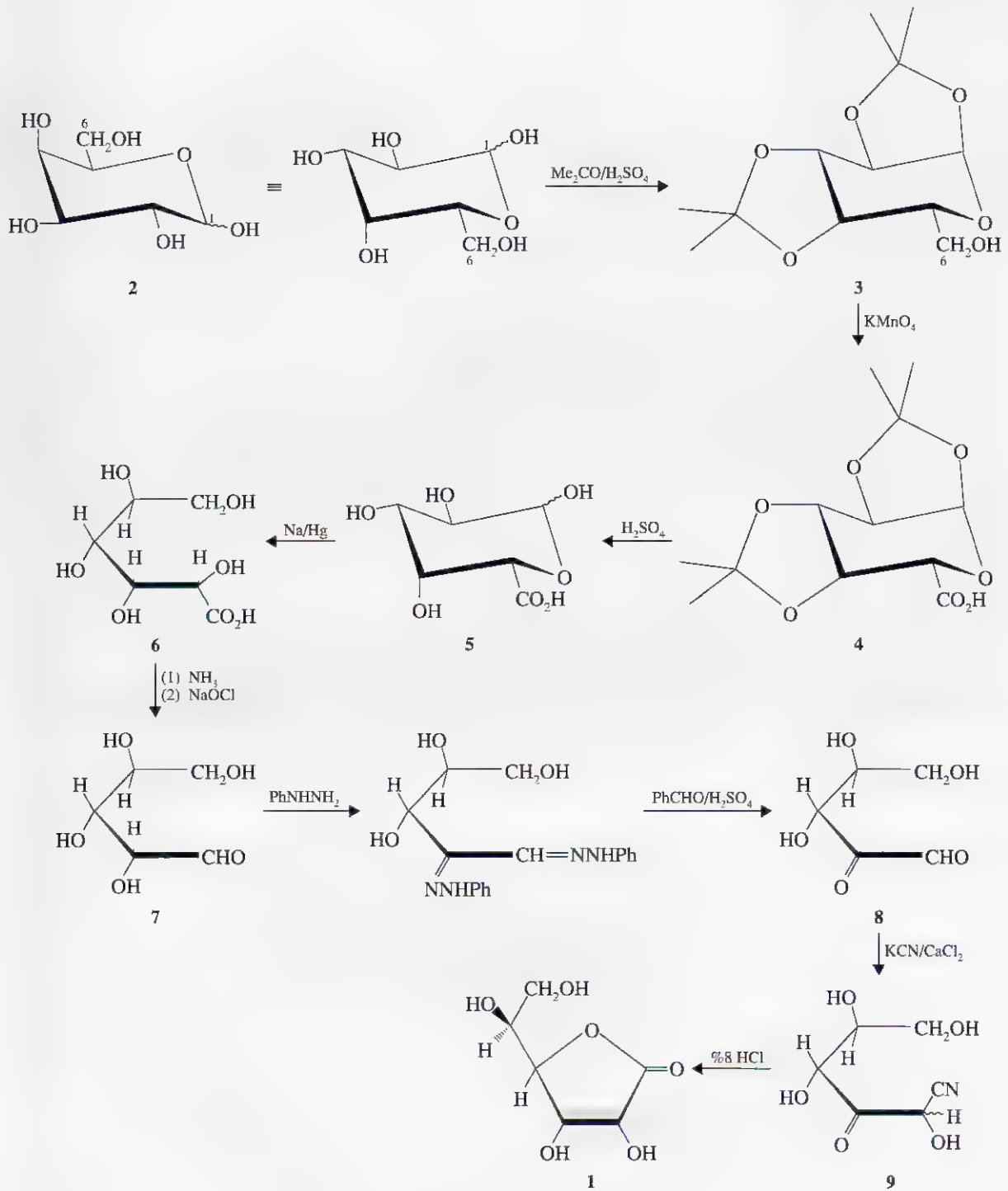
C bileşiğinin yapısı nedir?

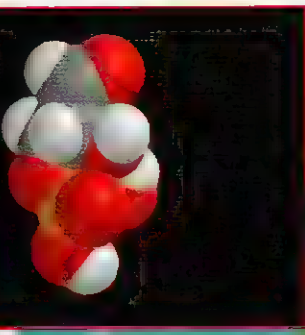


ÖĞRENME GRUBU PROBLEMLERİ

D-(+)-Galaktozdan (2) çıkılarak yapılan askorbik asit (vitamin C, 1) sentezi sayfa 765'te görülmektedir. (Haworth, W.N., ve diğerleri *J. Chem. Soc.* **1933**, 1419-1423). Bu sentezde kullanılan tasarım ve tepkimelerle ilgili olarak aşağıdaki soruları inceleyiniz.

- Haworth ve çalışma arkadaşları neden 3'teki asetal fonksiyonel gruplarını oluşturdular?
- Asetallerden bir tanesinin oluşum mekanizmasını yazınız.
- Asetallerden birisinin (4'ten 5'e) hidrolizi için bir mekanizma yazınız. Tepkime ortamında suyun olduğunu kabul ediniz.
- 5'ten 6'ya giden tepkimede, sodyum amalgam ile asit (örneğin; HCl) bulunduğunu kabul edebilirsiniz. Burada nasıl bir tepkime oldu ve tepkime gerçekte hangi fonksiyonel grup üzerinden yürüdü?
- 7'nin aldehit karbonilinden bir fenilhidrazon oluşumu için bir mekanizma yazınız. [$C2$ 'deki hidrazon grubunu dikkate almayınız. Bölüm 22'de bu tür hidrazonların (ozason denir) oluşumunu öğreneceğiz.]
- Askorbik asitte (1), sonunda lakton karbonil karbonunu oluşturan karbon atomunu katmak için hangi tepkime kullanılmıştır?

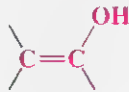




Aldehitler ve Ketonlar II. Aldol Tepkimeleri

TIM (Trioz Fosfat Isomeraz), Enol Üzerinden Karbonun Geri Kazanımı

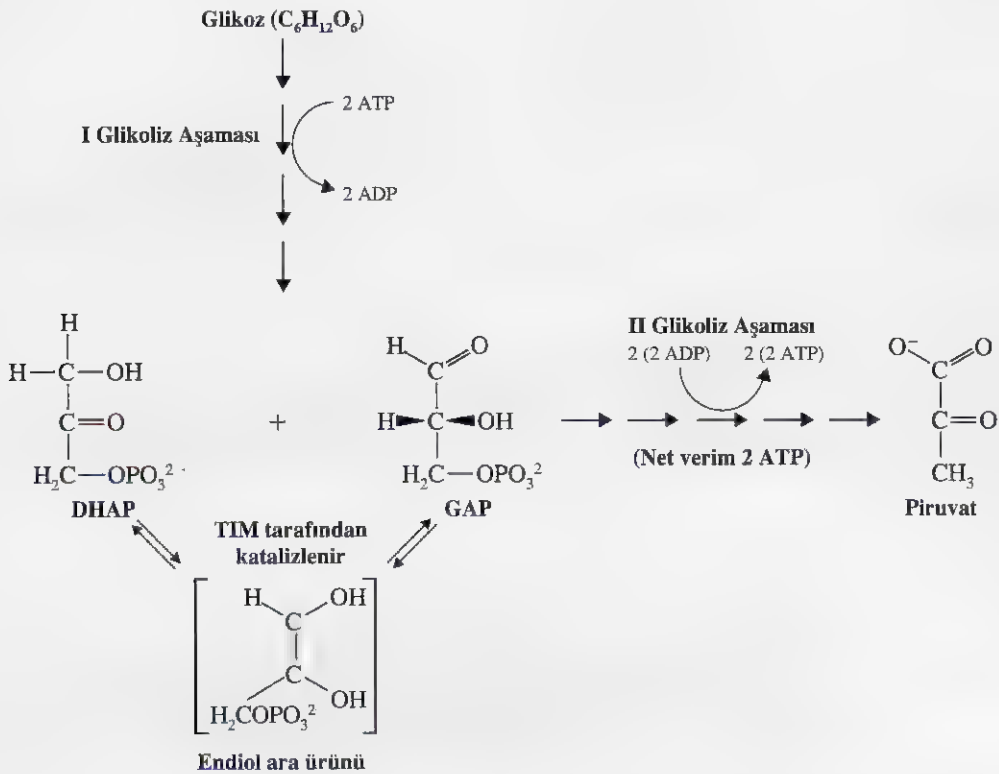
Bir enol, bir vinil alkol veya bir **alken alkol**dür. Enoller bu bölümde öğreneceğimiz tepkimelerde olduğu kadar hayatın da merkezindedir. Örneğin enol ara ürünü, tüm canlıların glikoz parçalanmasıyla enerji üretilmesi için kullandıkları bir yol olan glikolizde anahtar rol oynar. Enol ara ürünü olmasaydı, yalnız glikolizden ATP oluşumunda net verim sıfır olurdu.



Bir enol

Glikolizin ilk aşamasında, glikozun C_6 molekülü, iki farklı C_3 molekülüne bölünür [dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve yukarıda köşedeki fotofta gösterilen gliseraldehit-3-fosfat (GAP)]. Bu süreç, 2 ATP molekülünün oluşumunda enerji *tüketir*. Glikolizin ikinci aşamasında, C_3 ara ürünlerinden birisinin (GAP) metabolizması iki ATP molekülünün *oluşmasına* neden olur. Bu yüzden, glikolizin enerji üretim verimi, bu noktaya

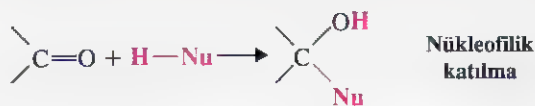
kadar sıfırdır. Bununla birlikte, trioz fosfat izomeraz (TIM, veya TPI) denilen bir enzim glikozdan oluşan kullanılmamış C_3 ara ürününü (DHAP) geri kazanır ve böylece glikolizin ikinci aşamasına geçmek mümkün olur. İkinci C_3 biriminin metabolizması fazladan iki ATP molekülü üretir, ve toplam verim bir glikoz molekülünden iki ATP'nin glikoliziyle sonuçlanır.



Enoller ve enolatları (enolün konjuge bazı), karbon-karbon bağları yapılan tepkimelerde kullanacağız; aldol tepkimesi olarak bilinen tepkime buna bir örnektir. İlginçtir ki, glikolizdeki DHAP ve GAP'yi oluşturan temel bileşikler aldol olarak bilinen molekül tipidir (β -hidroksi grup içeren bir aldehit veya keton). Bu temel bileşik, aldolaz denilen bir enzim tarafından DHAP ve GAP'ye parçalanır.

17.1 KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN α -HİDROJENLERİNİN ASİTLİĞİ: ENOLAT ANYONLARI

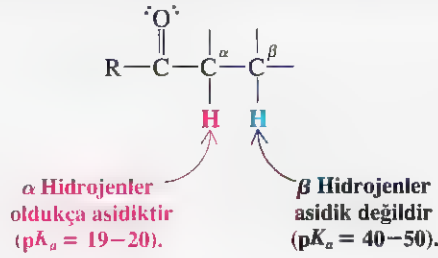
16. Bölümde, aldehitlerin ve ketonların önemli özgün özelliklerinden birinin, onların, karbonil gruplarına nükleofilik katılma yapabilme yetenekleri olduğunu görmüştük.



Karbonil bileşiklerinin ikinci önemli özgün özelliği karbonil grubuna bağlı karbon atomlarındaki hidrojen atomlarının sıradışı asitliğidir. (Bu hidrojen atomları, genellikle

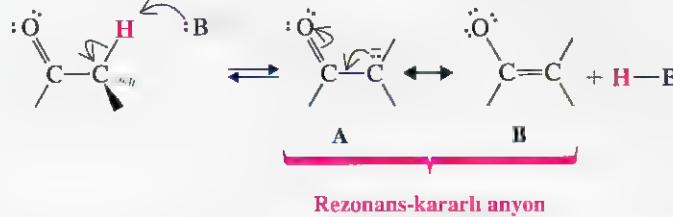
17.1 Karbonil Bileşiklerinin α -Hidrojenlerinin Asitliği: Enolat Anyonları
17.2 Keto ve Enol Tautomerleri
17.3 Enoller ve Enolat Anyonları Üzerinden Olan Tepkimeler
17.4 Aldol Tepkimeleri: Enolat Anyonlarının Aldehitlere ve Ketonlara Katılması
17.5 Çapraz Aldol Tepkimeleri
17.6 Aldol Kondensasyonlarıyla Halkalanmalar
17.7 Lityum Enolatlar
17.8 α -Selenleme: α,β -Doymamış Karbonil Bileşiklerinin Sentezi
17.9 α,β -Doymamış Aldehitler ve Ketonlara Katılmalar

α -hidrojenler olarak tamamlanır ve bağlı oldukları karbon atomuna α -karbon denir.)

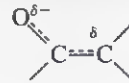


α -Hidrojenlerin asidik olduğunu söylediğimizde, onların karbon atomuna bağlı hidrojen atomlarına göre sıradışı bir asidik özellik gösterdiğini kastederiz. Pek çok basit aldehit ve ketonun α -hidrojenlerinin pK_a değerleri 19-20 civarındadır ($K_a = 10^{-19} - 10^{-20}$). Bu, onların etinin hidrojen atomlarından, $pK_a = 25$ ($K_a = 10^{-25}$), daha asidik; etenin ($pK_a = 44$) ve etanın ($pK_a = 50$) hidrojenlerinden çok daha fazla asidik olduğu anlamındadır.

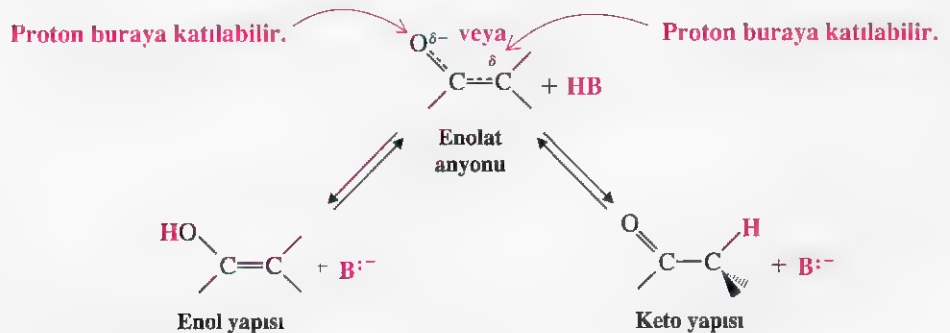
Karbonil bileşiklerinin α -hidrojenlerinin sıradışı asitliğinin nedenleri açıktır: Karbonil grupları kuvvetli elektron çekicidir (Alt bölüm 3.10) ve bir karbonil bileşiği bir α -proton kaybederse, oluşan anyon rezonansla kararlı kılınır. Anyonun negatif yükü dağıtılır.



Bu tepkimeden, bu anyon için A ve B rezonans yapılarının yazılabileceğini görüyoruz. A yapısında, negatif yük karbon üzerinde ve B yapısında, negatif yük oksijen üzerindedir. Her iki yapı da melez katkıda bulunur. A yapısı, B'nin daha zayıf karbon-karbon π -bağına göre daha kuvvetli olan karbon-oksijen π -bağı tarafından yeğlenmesine rağmen, B yapısı melez daha çok katkıda bulunur çünkü, oldukça elektronegatif olan oksijen negatif yükü daha iyi barındırabilir. Melezi aşağıdaki yolla gösterebiliriz.

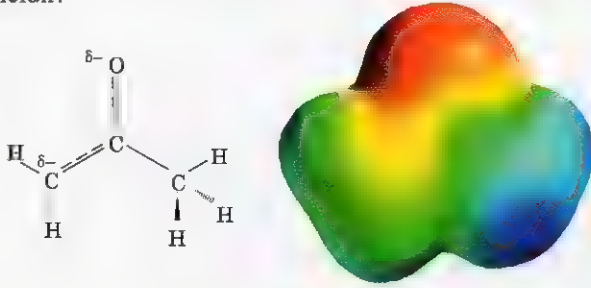


Bu rezonans-kararlı anyon bir proton aldığında aşağıda gösterilen iki yoldan birisi gerçekleşebilir: Protonu, keto yapısı denilen başlangıç karbonil bileşiğini oluşturmak üzere karbon üzerine ya da bir enol oluşturmak üzere oksijen üzerine alabilir.



Her iki tepkime de tersinirdir. Enolle olan ilişkisinden dolayı, rezonans kararlı anyon **enolat anyonu** olarak adlandırılır.

Asetonun enolat anyonu için hesaplanmış bir elektrostatik potansiyel haritası aşağıda görülmektedir. Bu harita, asetonun enolat anyonunun elektron yoğunluğunun en dış derecesini (van der Waals yüzeyini) yaklaşık olarak belirtmektedir. Oksijene yakın olan kırmızı renk, oksijenin, anyonun aşırı negatif yükünü daha iyi kararlı kılabilen olmasıyla uyumludur. α -Hidrojenin uzaklaştırıldığı yerdeki karbondaki sarı renk, fazla negatif yükün birazının orada yerleşik olduğunu da belirtir. Bu anlatımlar, elektronegatiflik etkilere ve rezonansa dayalı melezdeki yük dağılımı hakkındaki yukarıda verilen yorumlarla paraleldir.

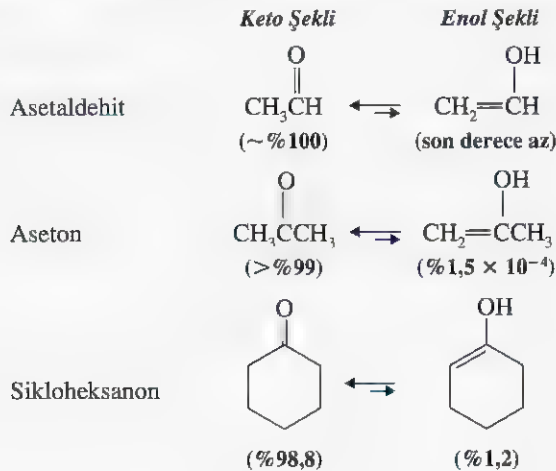


Asetonun enolati

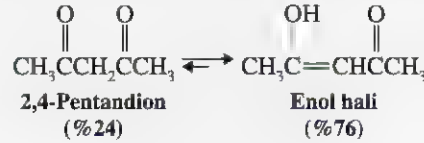
17.2 KETO VE ENOL TAUTOMERLERİ

Karbonil bileşiklerinin keto ve enol şekilleri özel tipte yapı izomerleridir. Çok az asit veya baz varlığında birbirine kolayca dönüştükleri için, kimyacılar bu tür yapı izomerlerini tanımlayan özel bir terim kullanırlar. Birbirine dönüşebilen keto ve enol hallerine **tautomerler** denir ve onların birbirine dönüşümüne **tautomerleşme** adı verilir.

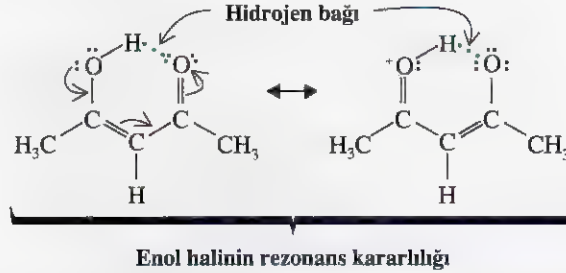
Çoğu şartlar altında, denge halindeki keto–enol tautomerlerine rastlarız. (Sıradan laboratuvar cam kaplarının yüzeyleri birbirine dönüşümü katalizleyebilir ve dengeyi oluşturabilir.) Asetaldehit ve aseton gibi basit, tek karbonilli bileşikler için, dengede bulunan enol halinin miktarı *çok azdır*. Asetonda %1'in çok altındadır, asetaldehitte ise enol derişimi belirlenemeyecek kadar azdır. Tek karbonilli bileşiklerin aşağıdaki keto şekillerinin daha kararlı oluşu, karbon -karbon π -bağı ile karşılaştırıldığında karbon-oksijen π -bağının daha güçlü (~ 250 kJ mol⁻¹'e karşı ~ 364 kJ mol⁻¹) olmasıyla ilişkilendirilebilir.



Moleküllerindeki karbonil grupları bir $-\text{CH}_2-$ grubu ile ayrılmış bileşiklerde (β -dikarbonil bileşikleri olarak adlandırılır) dengede var olan enol miktarı oldukça yüksektir. Örneğin; 2,4-pentandion, %76 oranında enol halinde bulunur.



β -dikarbonil bileşiklerinin enol hallerinin daha kararlı olması, konjuge ikili bağların rezonans kararlılığı ve (halka halindeki) hidrojen bağından kazanılan kararlılık ile ilişkilendirilebilir.



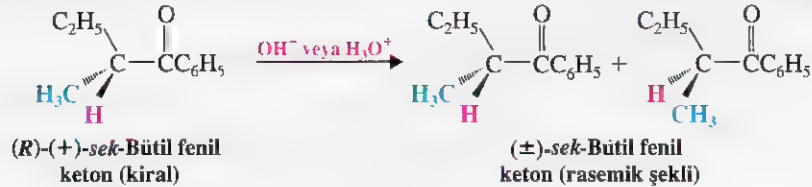
Problem 17.1

- Tüm pratik amaçlar için, 2,4-sikloheksadien-1-on bileşiği tamamen enol halinde bulunur. 2,4-Sikloheksadien-1-onun yapısını ve enol halini yazınız. Hangi özel etken enol halinin kararlılığını açıklar.

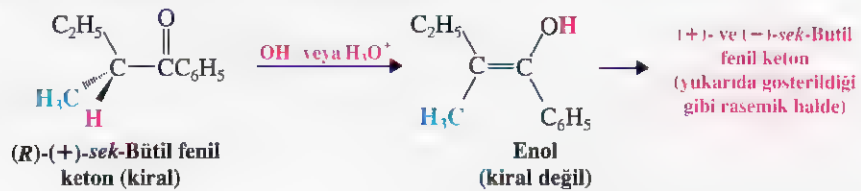
17.3 ENOLLER VE ENOLAT ANYONLARI ÜZERİNDEN OLAN TEPKİMLER

17.3A Rasemleşme

Eğer (+)-*sek*-bütil fenil ketonun (aşağıdaki tepkimeye bakınız) sulu etanoldeki çözeltisi asitlerle veya bazlarla etkileştirilirse, çözelti aşamalı olarak optikçe aktifliğini kaybeder. Bir süre sonra, ketonun ortamdaki alınmasıyla onun rasemleşmiş olduğu görülür.



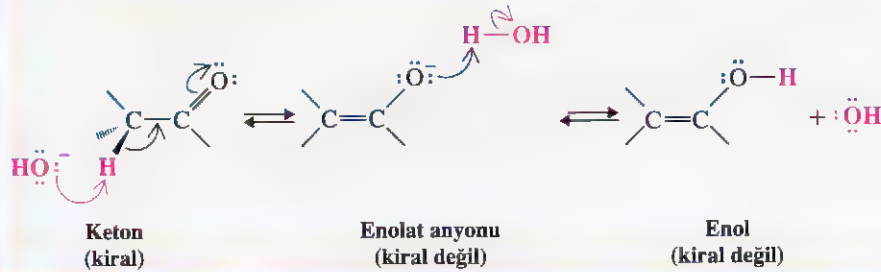
Rasemleşme, asitler veya bazların varlığında gerçekleşir, çünkü keton yavaş fakat geri dönüşümlü olarak enole dönüşür ve *enol de akiraldir*. Enol, keto haline geri döndüğünde, eşit miktarlarda iki enantiyomeri oluşur.



Baz, bir enolat anyonu ara ürününün oluşumu üzerinden enol oluşumunu katalizler:

Tepkime için Bir Mekanizma

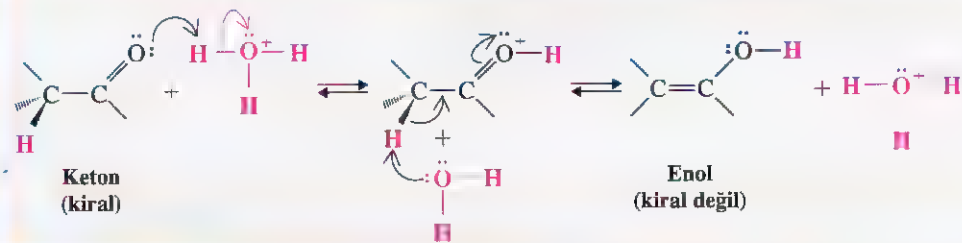
Baz-Katalizli Enolleşme



Asit, enolleşmeyi aşağıdaki gibi katalizleyebilir:

Tepkime için Bir Mekanizma

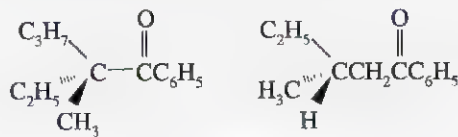
Asit-Katalizli Enolleşme



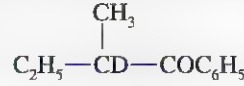
Halkasız ketonlarda, oluşan enol veya enolat anyonu (*E*) veya (*Z*) olabilir. (*E*) İzomerinin bir taraftan protonlanması ve (*Z*) izomerinin de aynı taraftan protonlanması enantiyomerleri oluşturur.

Aşağıdakiler gibi olan optikçe aktif ketonların asit veya baz katalizle rasemleşmeye uğramalarını bekler miydiniz? Cevabınızı açıklayınız.

Problem 17.2

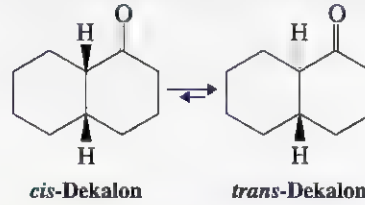


Problem 17.3 ➤ *sek*-Bütil fenil keton D_2O varlığında OD^- veya D_3O^+ ile etkileştirildiğinde hidrojen-döteryum değişimine uğrar ve aşağıdaki bileşiği oluşturur.



Bu davranışı açıklayan mekanizmalar yazınız.

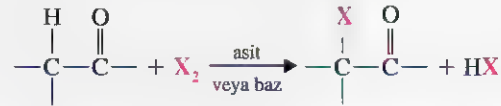
Diastereomerler, yalnız bir stereomerkezdeki konfigürasyonları farklı olduğunda bazen **epimer** olarak adlandırılırlar. Keto-enol tautomerleşmesi bazı durumlarda daha az kararlı epimeri daha kararlısına çevirmek için kullanılabilir. Bu dengeleme işlemi **epimerleşmenin** bir örneğidir. *cis*-Dekalonun *trans*-dekalona epimerleşmesi de buna bir örnektir.



Problem 17.4 ➤ Etanol içerisindeki sodyum hidroksiti kullanarak *cis*-dekalonun *trans*-dekalona epimerleşmesi için bir mekanizma yazınız. *trans*-Dekalonun *cis*-dekalondan daha kararlı olma nedenini gösteren sandalye konformasyonu yapılarını çiziniz.

17.3B Ketonların Halojenlenmesi

α -Hidrojen içeren ketonlar, halojenlerle kolayca **yer değiştirme** tepkimesi verirler. Bu halojenlenme tepkimelerinin hızları **asitler** veya **bazların ilavesiyle artar** ve **yer değiştirme hemen hemen tamamıyla α -karbonunda gerçekleşir**:

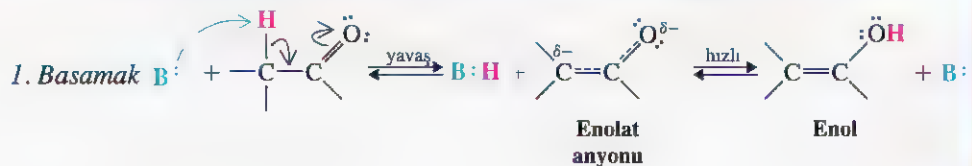


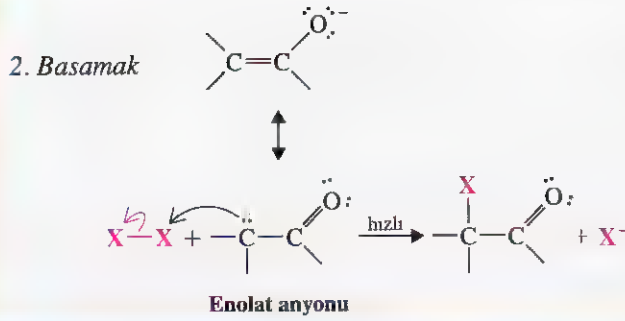
Ketonların bu davranışı, daha önceden karşılaştığımız iki ilgili özellikte açıklanabilir: ketonların α -hidrojenlerinin asitliği ve ketonların enol oluşturma eğilimleri.

Baz-Destekli Halojenleme Bazların varlığında halojenlenme, bir enolat anyonunun veya bir enolün yavaş oluşumu; ardından enolat anyonunun veya enolün halojenle hızlı bir tepkimesi üzerinden gerçekleşir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Aldehitlerin ve Ketonların Baz Destekli Halojenlenmesi



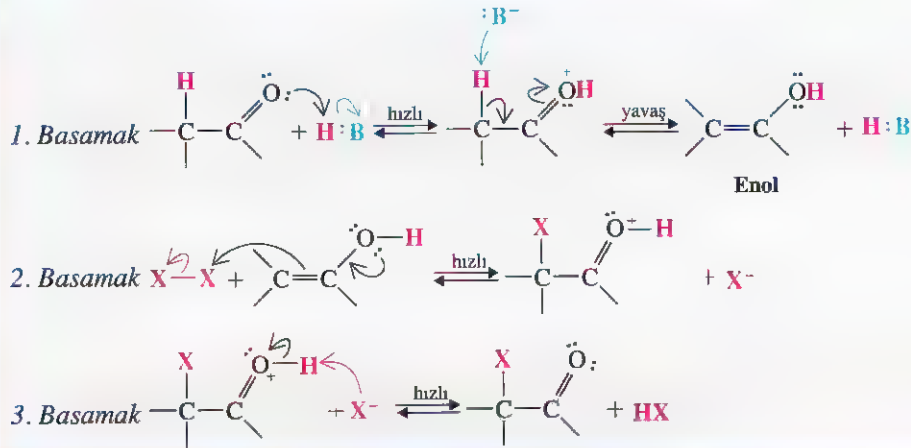


17.3C'de göreceğimiz gibi, çoklu halojenlenme de meydana gelebilir.

Asit-Katalizli Halojenleme Asitlerin varlığında halojenlenme bir enolün yavaş oluşumu ve ardından, enolün halojenle hızlı tepkimesi üzerinden meydana gelir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Aldehitler ve Ketonların Asit-Katalizli Halojenlenmesi



Bu mekanizmaları destekleyen kanıtların bir kısmı, tepkimelerin kinetik çalışmalarından elde edilir. Hem baz-destekli hem de asit-katalizli ketonların halojenlenmesi, başlangıç hızlarının halojen derişiminden bağımsız olduğunu gösterir. Yazdığımız mekanizmalar bu gözlemlerle uyumludur: Her iki durumda da mekanizmanın yavaş basamağı, halojenin işe karışmasından önce meydana gelir. (Başlangıç hızları halojenin cinsinden de bağımsızdır; bakınız Problem 17.6.)

Ketonların baz içerisindeki halojenlenmesinin neden, “baz katalizli”den daha çok “baz-destekli” olduğunu söyleriz?

◀ **Problem 17.5**

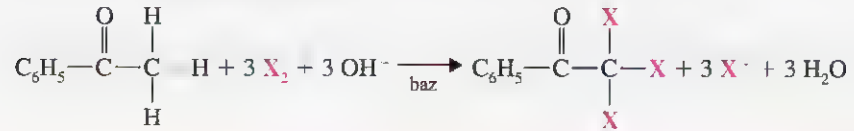
Az önce sunduğumuz halojenlenme mekanizmaları için ek kanıtlar şu gerçeklerden elde edilir: (a) Optikçe aktif *sek*-bütil fenil keton, asit-katalizli halojenlenme hızına

◀ **Problem 17.6**

tam eşdeğer bir hızla asit katalizli rasemleşmeye uğrar. (b) *sek*-Bütil fenil ketonun asit katalizli iyotlanma tepkimesinin hızı asit-katalizli bromlanmasının hızıyla aynıdır. (c) *sek*-Bütil fenil ketonun baz-katalizli hidrojen-döteryum değişim hızı ile baz-destekli halojenlenme hızı aynıdır. Bu gözlemlerin her birinin sunduğumuz mekanizmaları nasıl desteklediğini açıklayınız.

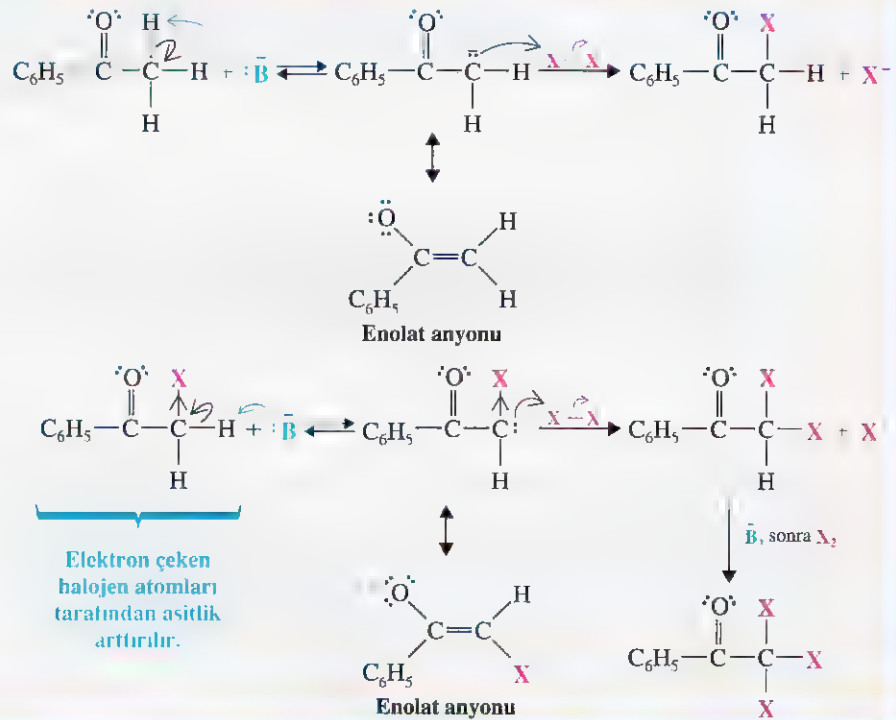
17.3C Haloform Tepkimesi

Metil ketonlar, halojenlerle bazik ortamda tepkimeye girdiklerinde, metil grubunun karbon atomunda daima çoklu halojenlenme meydana gelir. Çoklu halojenlenme, (elektro-negatif olan) ilk halojenin girmesiyle metil karbonundaki kalan tüm hidrojenlerin daha asidik olması nedeniyle gerçekleşir.



Tepkime için Bir Mekanizma

Haloform Tepkimesinin Halojenleme Basamakları



Metil ketonlar halojenlerle sulu sodyum hidroksit (yani *hipohalit çözeltileri**) içerisinde tepkimeye girdiğinde ek bir tepkime meydana gelir. Hidroksit iyonu, trihalo ke-

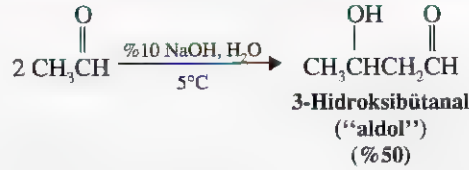
* Sulu sodyum hidroksit içerisinde halojenin çözülmesi aşağıdaki dengeden dolayı sodyum hipohalit (NaOX) içeren bir çözelti oluşturur.



humik bileşikleri gibi doğal olarak oluşurlar.) Çeşme suyunda, kloroformun bulunması, kloroformun kanserojen olması nedeniyle, su işleme tesisleri ve çevre yetkilileri için kaygı vericidir. Böylece, bir problemi çözen teknoloji diğerini yaratmaktadır. Ancak, suyun klorlanması uygulanmadan önce, kolera ve dizanteri gibi salgın hastalıklardan binlerce insanın öldüğünü hatırlatmakta yarar var.

17.4 ALDOL TEPKİMESİ: ENOLAT ANYONLARININ ALDEHİT VE KETONLARA KATILMASI

Asetaldehit, seyreltik sodyum hidroksit ile oda sıcaklığında (veya altında) tepkimeye sokulduğunda, 3-hidroksibütanolü oluşturan bir dimerleşme meydana gelir. 3-Hidroksibütanol hem **aldehit** hemde **alkol** olduğu için “**aldol**” ismi verilmiştir ve bu genel türdeki tepkimeler **aldol katılmaları** (veya **aldol tepkimeleri**) olarak bilinegelmiştir.



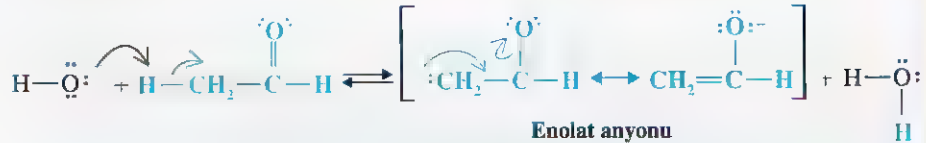
Karbonil kimyasının iki anahtar durumuna dikkat ediniz: α -hidrojenin asitliği ve nükleofilik atağa yatkınlık

Aldol katılması için olan mekanizma, karbonil bileşiklerinin iki önemli özelliğini gösterir: α -hidrojenlerinin asitliği ve karbonil gruplarının nükleofilik katılmaya uğrama eğilimi.

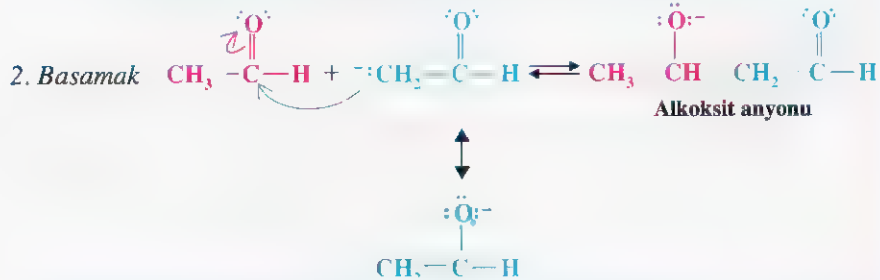
Tepkime için Bir Mekanizma

Aldol Katılması

1. Basamak

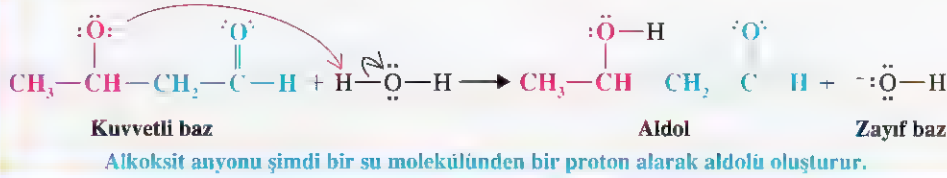


Bu basamakta baz (hidroksit iyonu) asetaldehitin bir molekülündeki α karbon atomundan bir protonu, rezonans-kararlı enolat anyonu vermek üzere, uzaklaştırır.



Enolat anyonu daha sonra bir nükleofil olarak (bir karbonyon gibi) davranır ve ikinci asetaldehit molekülünün karbonil karbonuna atak yaparak bir alkoksit anyonu oluşturur.

3. Basamak

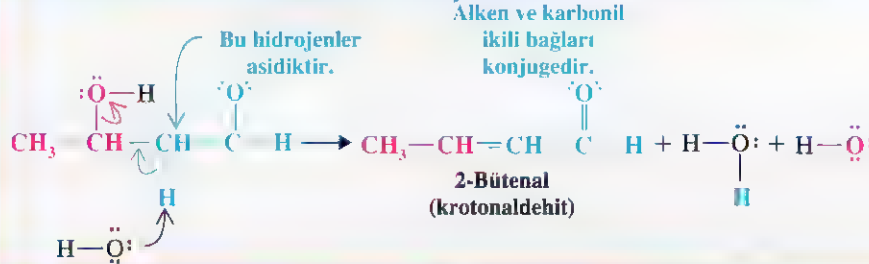


17.4A Aldol Katılma ürününden su ayrılması

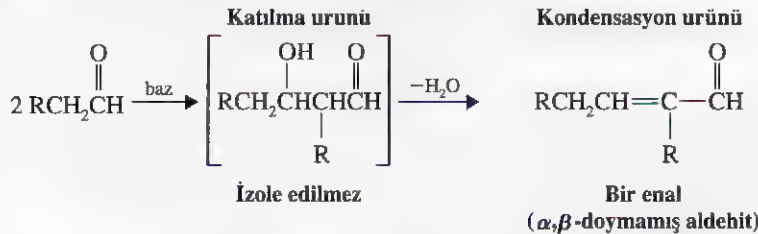
Eğer aldol içeren bazik karışım (önceki örnek) ısıtılırsa, su ayrılması meydana gelir ve 2-bütenal (krotonaldehit) oluşur. Geri kalan α -hidrojenlerin asitliği nedeniyle ve ürünün, içerdiği konjuge ikili bağı tarafından kararlı kılınması nedeniyle su ayrılması (ayrılan grup hidroksit iyonu olsa bile) kolayca meydana gelir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Aldol Katılma Ürününden Su Ayrılması

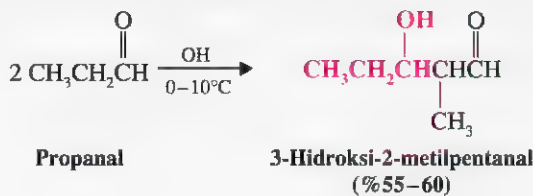


Bazı aldol tepkimelerinde, su ayrılması o kadar kolay gerçekleşir ki ürün aldol halinde elde edilemez; yerine türevi olan *enal* (alken aldehit) elde edilir. Aldol katılması yerine bir **aldol kondensasyonu** meydana gelir. Bir kondensasyon tepkimesi, moleküllerin, su veya alkol gibi küçük bir molekülün moleküller arası ayrılmasıyla birbirine bağlandığı bir tepkimesidir.



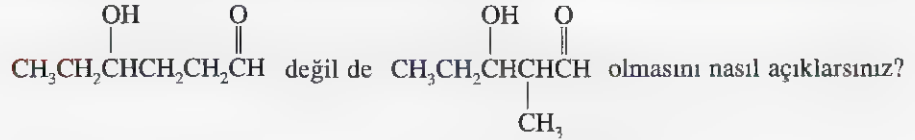
17.4B Sentetik Uygulamaları

Aldol tepkimesi, α -hidrojen içeren aldehitlerin genel bir tepkimesidir. Örneğin propanal sulu sodyum hidroksit çözeltisiyle tepkimeye girerek 3-hidroksi-2-metilpentanal verir.



Problem 17.7 ➤

(a) Propanal ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{O}$) bir baz ile etkileştirildiğinde oluşacak aldol katılma tepkimelerindeki tüm basamakları gösteriniz. (b) Aldol katılma ürününün

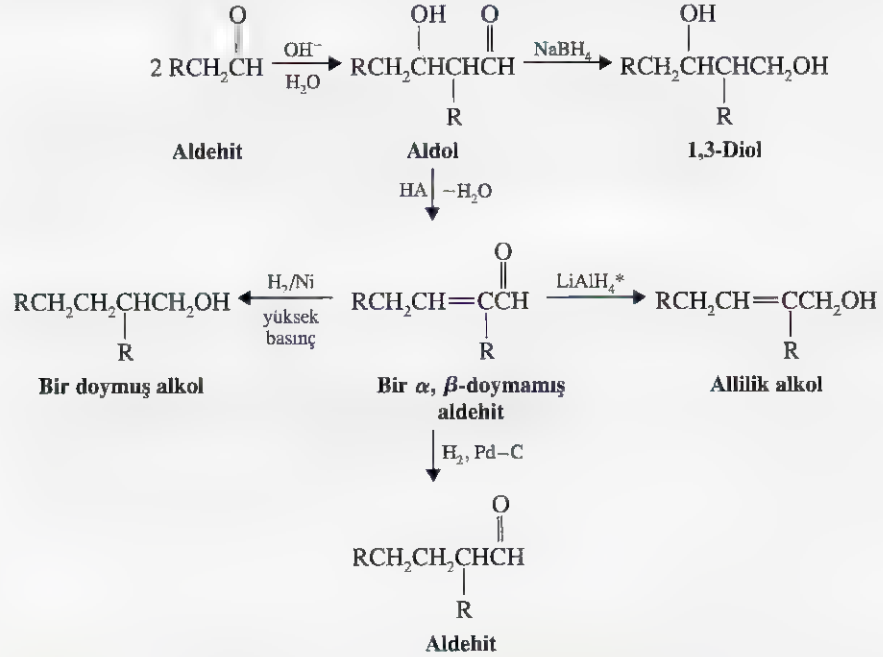


(c) Tepkime karışımı ısıtılırsa hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz?



Aldol tepkimesi: sentezler için bir araç.

Aldol tepkimesi, organik sentezlerde önemlidir, çünkü bize, iki küçük molekülün aralarında bir karbon-karbon bağı oluşturarak bağlandığı bir yöntem sağlar. Aldol ürünlerini, iki fonksiyonel grup ($-\text{OH}$ ve $-\text{CHO}$) içermesi nedeniyle, sonraki başka tepkimelerde de da kullanabiliriz. Bununla ilgili bazı örnekler aşağıda verilmiştir.



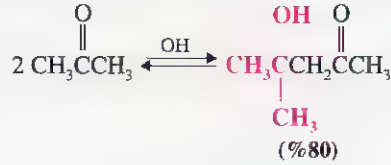
Problem 17.8 ➤ 1-Bütanolün sentezi için olan endüstriyel süreçlerden birisi asetaldehit ile başlar. Bu sentezin nasıl devam ettirileceğini gösteriniz.

Problem 17.9 ➤ Bütanalden başlayarak aşağıdaki her bir ürünün nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz.

- 2-Etil-3-hidroksiheksanal
- 2-Etil-2-heksen-1-ol
- 2-Etil-1-heksanol
- 2-Etil-1,3-heksandiol (böcek kovucu “6 – 12”)

* LiAlH_4 α, β -doymamış aldehitlerin ve ketonların karbonil grubunu temizce indirir. NaBH_4 ise çoğu kez karbon-karbon ikili bağına da indirir.

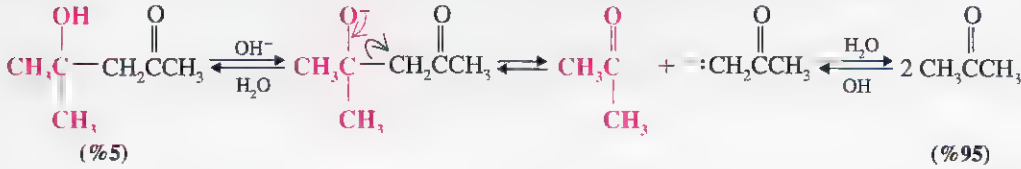
Ketonlar da baz katalizli aldol katılmalarına uğrarlar fakat onlar için denge yeğlenmez. Bununla birlikte, tepkime, oluşan ürünün bazla temas etmeden uzaklaştırılmasına imkan veren özel bir cihaz içerisinde yapılarak bu karmaşıklığın üstesinden gelinebilir. Ürünün uzaklaştırılması dengeyi sağa çevirir ve birçok ketonun da başarılı aldol katılması vermesine imkan sağlar. Örneğin aseton aşağıdaki gibi tepkime verir.



17.4C Aldol Katılmalarının Geri Dönüşümlülüğü

Aldol katılması geri dönüşebilir. Örneğin, eğer asetonan elde edilen aldol katılma ürünü (yukardaki gibi) kuvvetli bir bazla ısıtılırsa, çoğunlukla (%95) aseton içeren denge karışımına geri döner. Bu tür tepkimelere *retro-aldol* tepkimeleri denir.

Biyolojik retro-aldol tepkimesi glikolizde bir anahtar basamaktır. (bkz. Bölüm 16, bölüm açılışı)



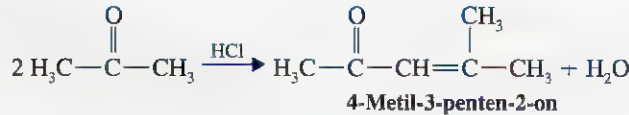
17.4D Asit-Katalizli Aldol Kondensasyonları

Aldol kondensasyonları asit katalizle de yapılabilir. Örneğin; asetonun hidrojen klorür ile etkileştirilmesi bir aldol kondensasyon ürünü olan 4-metil-3-penten-2-onun oluşumuna yol açar. Genel olarak, asit-katalizli aldol tepkimeleri başlangıçta oluşan aldol katılma ürününden su ayrılmasına neden olur.

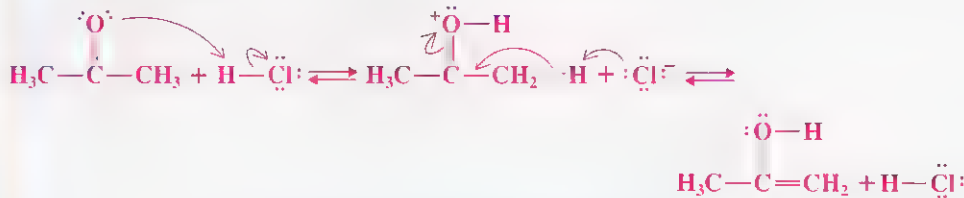
Tepkime için Bir Mekanizma

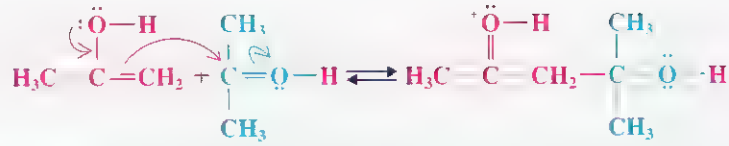
Asit-Katalizli Aldol Tepkimesi

Tepkime:

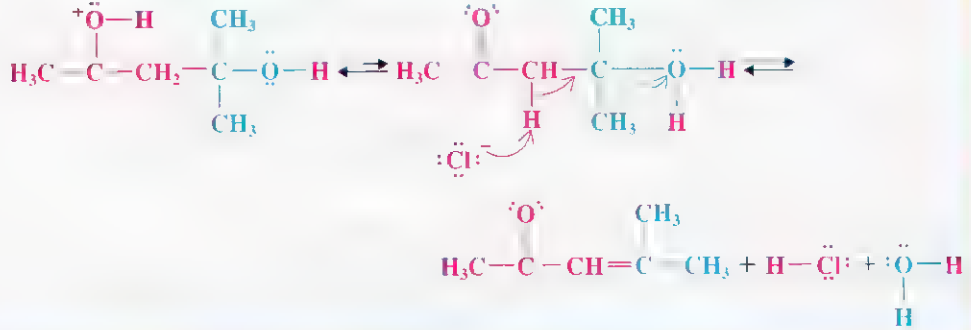


Mekanizma:





Daha sonra enol, diğer bir aseton molekülünün protonlanmış karboniline katılır.



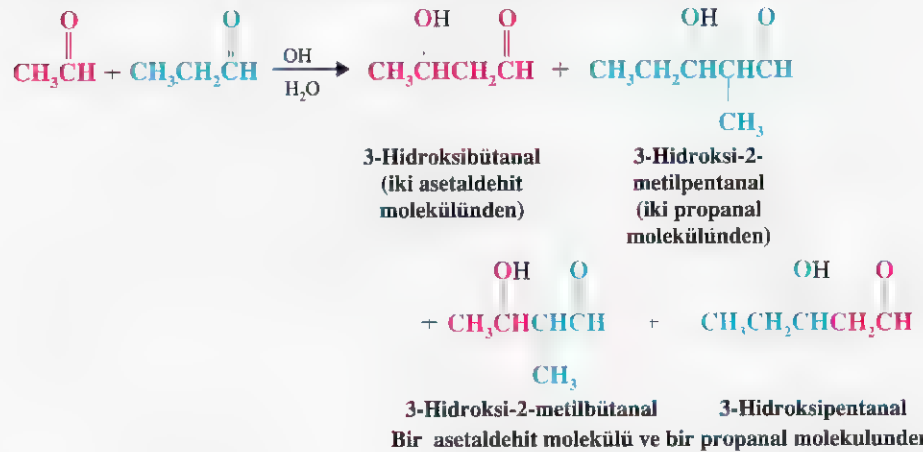
Sonunda, proton aktarımı ve su ayrılması urunu sonuçlanır.

Problem 17.10 ➤ Asetonun asit-katalizli aldol kondensasyonu (az önce gösterildi) bir miktar da 2,6-dimetil-2,5-heptadien-4-on oluşturur. Bu ürünün oluşumu için bir mekanizma yazınız.

Problem 17.11 ➤ Asetonun sülfürik asitle ısıtılması, mesitilenin (1,3,5-trimetilbenzen) oluşumuna yol açar. Bu tepkime için bir mekanizma öneriniz.

17.5 ÇAPRAZ ALDOL TEPKİMELERİ

İki farklı karbonil bileşiği ile başlayan aldol tepkimesine **çapraz aldol-tepkimesi** denir. Eğer her iki reaktant da α -hidrojenler içeriyorsa bu tepkimeler karmaşık bir ürünler karışımı vereceğinden, sulu sodyum hidroksit çözeltisi kullanılarak yapılan çapraz aldol kondensasyonun sentetik önemi çok azdır. Örneğin; eğer asetaldehit ve propanal kullanarak çapraz aldol katılması yapsaydık, en az dört ürün elde ederdik.



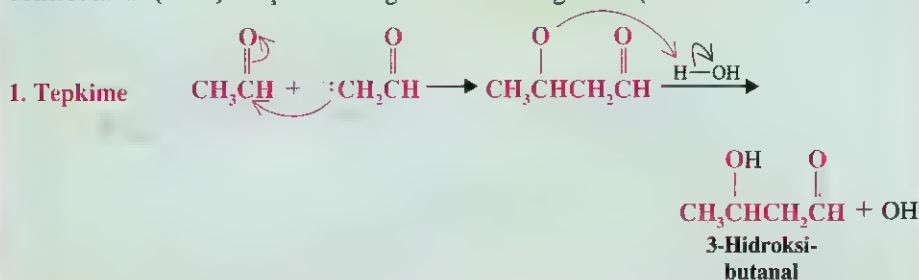
Örnek Problem

Asetaldehit ve propanal arasındaki çapraz aldol katılmasında oluşan, az önce verilen dört ürünün her birinin nasıl oluştuğunu gösteriniz.

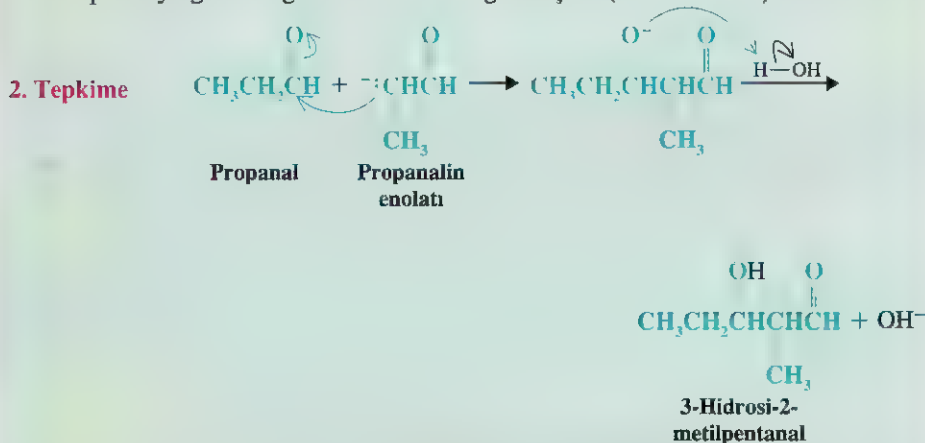
Cevap:

Sulu bazik çözeltide, başlangıçta dört organik yapı vardır: Asetaldehit molekülleri, propanal molekülleri, asetaldehitten türeyen enolat anyonları ve propanalden türeyen enolat anyonları.

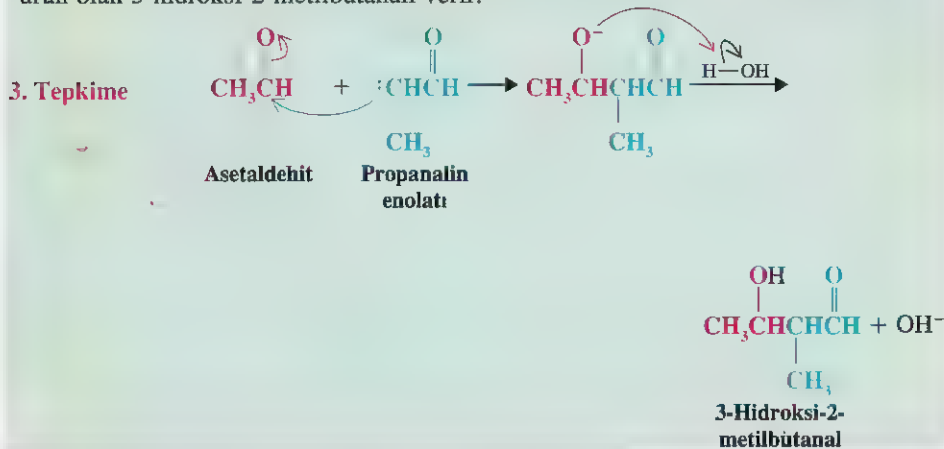
Bir asetaldehit molekülünün kendi enolat anyonu ile nasıl tepkime vererek 3-hidroksibütanal (aldol) oluşturabileceğini daha önce gördük (Alt bölüm 17.4)



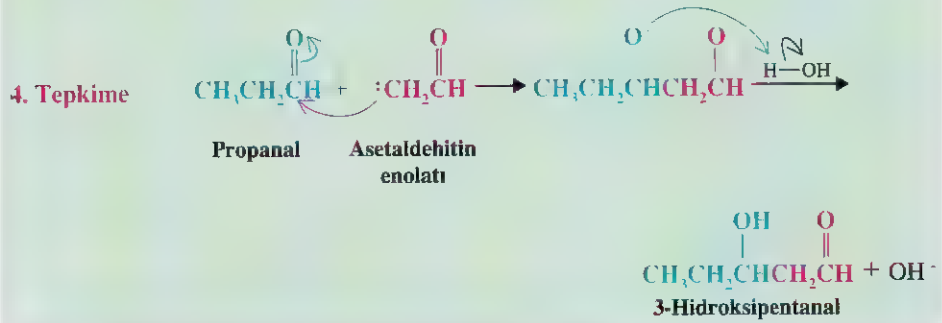
Propanalin kendi enolat anyonu ile 3-hidroksi-2-metilpentanal oluşturmak üzere nasıl tepkimeye girebildiğini de daha önce görmüştük (Problem 17.7)



Asetaldehit ayrıca propanalin enolatı ile tepkimeye girebilir. Bu tepkime, üçüncü ürün olan 3-hidroksi-2-metilbütanalı verir.



Ve son olarak, propanal, asetaldehitin enolatı ile tepkime verebilir. Bu tepkime de dördüncü ürünü açıklar.



17.5A Uygulamalı Çapraz Aldol Tepkimeleri

NaOH gibi bir baz kullanılarak yapılan çapraz aldol tepkimeleri, reaktantlardan biri α -hidrojen içermediğinde ve bu yüzden enolat anyonu oluşturamadığı için kendi-kendine kondensasyona uğrayamadığında kullanışlıdır. Diğer yan tepkimeler, bu bileşen baz içerisine konulup, daha sonra bu karışıma α -hidrojenli bileşik yavaşça ilave edilerek önlenabilir. Bu şartlar altında, α -hidrojenli reaktantın derişimi daima azdır ve bu reaktantın çoğu enolat anyonu olarak bulunur. Meydana gelen ana tepkime enolat anyonu ile α -hidrojensiz bileşik arasındadır. Çizelge 17.1'de sıralanan örnekler bu tekniği göstermektedir. Altbölüm 17.7'de çapraz aldol tepkimesinin diğer bir yöntemini göreceğiz.

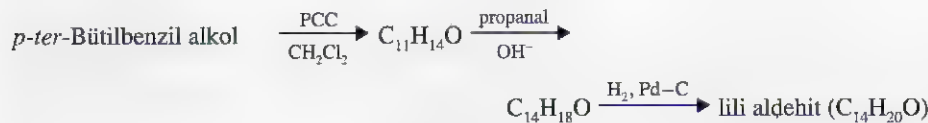
Çizelge 17.1'deki örnekler, çapraz aldol tepkimesinin çoğu kez su ayrılması ile beraber yürüdüğünü göstermektedir. Tepkime şartlarının seçimiyle zaman zaman, su ay-

Çizelge 17.1 Çapraz Aldol Tepkimeleri

α Hidrojensiz Bu Reaktant Baz İçerisinde Konur	α Hidrojenli Bu Reaktant Yavaşça İlave Edilir	Ürün
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ Benzaldehit	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$ Propanal	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CHO}$ 2-Metil-3-fenil-2-propenal (α -metilsinnamaldehyt) (%68)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ Benzaldehit	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ Fenilasetaldehit	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CHO}$ 2,3-Difenil-2-propenal
HCHO Formaldehit	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ 2-Metilpropanal	$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})\text{CHO}$ 3-Hidroksi-2,2-dimetilpropanal (>%64)

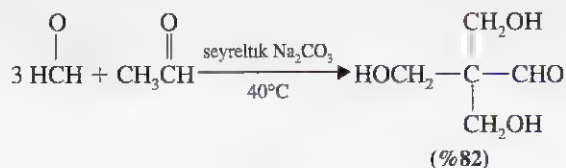
rılmasının olup olmaması yönlendirilebilir, fakat *su ayrılması, uzatılmış bir konjuge sistemin oluşumuna yol açıyorsa özellikle kolaydır.*

Lili aldehit olarak adlandırılan, parfümlerde kullanılan bir bileşiğin sentezinin tas- **Problem 17.12**
lağı aşağıdadır. Eksik yapıların tamamını yazınız.



Sinnamalaldehit ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCHO}$) sentezi için çapraz aldol tepkimelerinin nasıl **Problem 17.13**
kullanılacağını gösteriniz. Tepkime için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.

Bazik çözeltideki formaldehitin aşırısı asetaldehit ile etkileştirildiğinde aşağıdaki tep- **Problem 17.14**
kime olur.

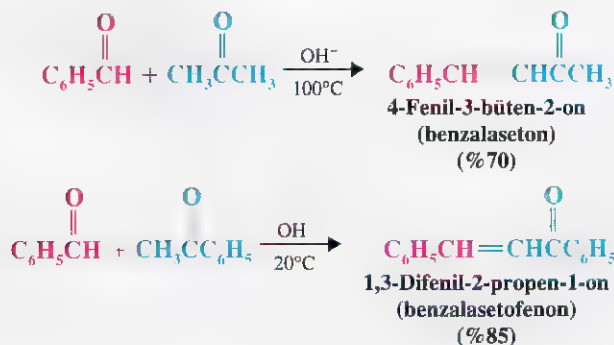


Ürün oluşumunu açıklayan bir mekanizma yazınız.

17.5B Claisen-Schmidt Tepkimeleri

Bileşenlerden birisi olarak keton kullanıldığında olan çapraz aldol tepkimelerine Alman kimyacılar J. G. Schmidt (1880'de tepkimeyi keşfeden) ve Ludwig Claisen (1881 ve 1889 yılları arasında geliştiren) anısına **Claisen-Schmidt tepkimeleri** adı verildi. Bu tepkimeler sodyum hidroksit gibi bazlar kullanıldığında uygulanabilir. Çünkü bu şartlar altında ketonlar, kendi kendilerine yeterli kondensasyon yapamazlar. (Denge yeğlenmez: bkz. Altbölüm 17.4C.)

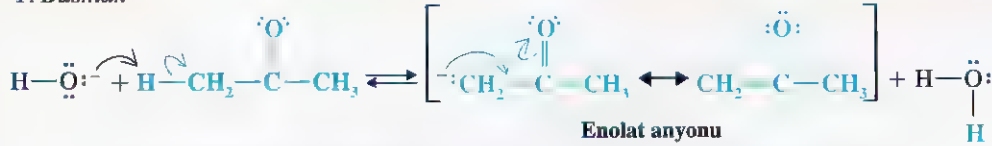
Claisen-Schmidt tepkimelerine iki örnek aşağıda verilmiştir.



Tepkime için Bir Mekanizma

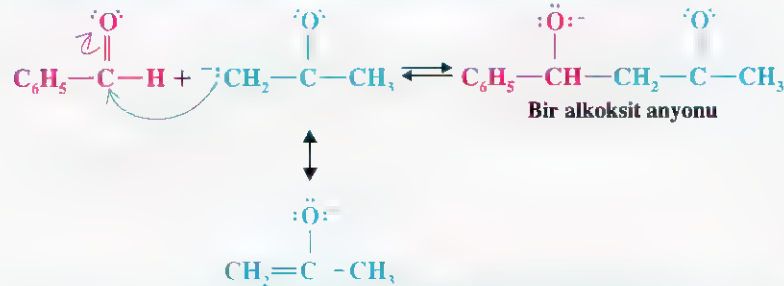
Claisen-Schmidt Tepkimesi

1. Basamak



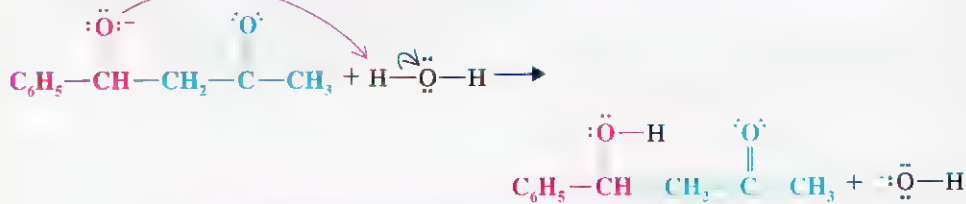
Bu basamakta baz (hidroksit iyonu), bir keton molekülünün α karbonundan bir hidrojen kopararak rezonans-kararlı bir enolat anyonu oluşturur.

2. Basamak

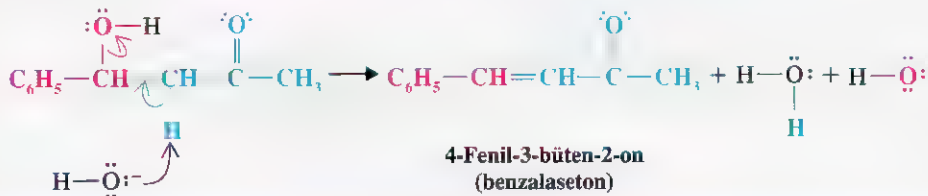


Daha sonra enolat anyonu bir nükleofil olarak—bir karbanyon gibi—davranır ve aldehit molekülünün karbonil karbonuna atak yaparak bir alkoksit anyonu oluşturur.

3. Basamak



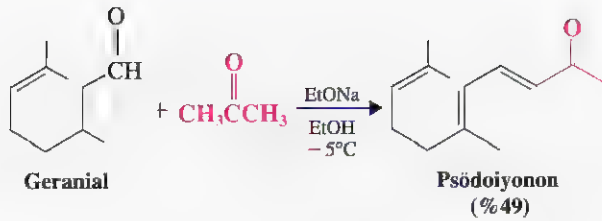
4. Basamak



Su ayrılması konjuge ürünü oluşturur.

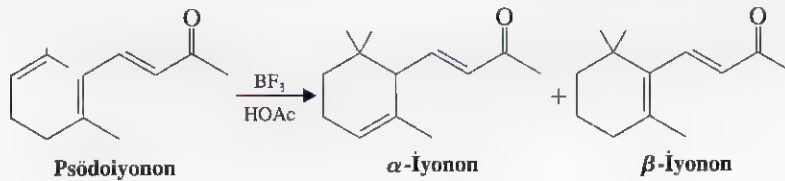
Yukarıda verilen, Claisen-Schmidt tepkimelerinde su ayrılması kolayca gerçekleşir. Çünkü, oluşan ikili bağ hem karbonil grubu hem de benzen halkası ile konjuge dir. Konjuge olan sistem böylece uzatılmıştır.

A Vitamininin ticari sentezinde önemli bir basamak geranial ve aseton arasında Claisen-Schmidt tepkimesinin kullanımını içerir.



Geranial, tropik bir otsu bitkinin yağından elde edilen doğal bir aldehittir. α -Hidrojeni viniliktir ve bu yüzden asitliği önemsizdir. Dikkat edilirse, bu tepkimede de su ayrılması kolayca olur, çünkü su ayrılması konjuge sistemi uzatmıştır.

Psödoiyonon, BF_3 ile asetik asit içerisinde etkileştirildiğinde halka kapanması olur ve α ve β -iyononlar oluşur. Bu, A vitamin'in sentezindeki bir sonraki basamaktır. **Problem 17.15**



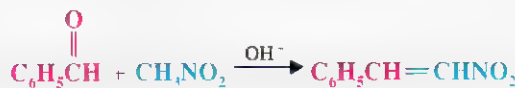
(a) α ve β -iyonon oluşumunu açıklayan mekanizmaları yazınız. (b) β -iyonon ana üründür. Bunu nasıl açıklayabilirsiniz? (c) Hangi iyonon UV görünür bölgede daha uzun dalga boyunda soğurma yapar? Niçin?

17.5C Nitroalkanlarla Kondensasyonlar

Nitroalkanların α -hidrojenleri aldehit ve ketonlarınkinden çok daha fazla asidikdir ($\text{p}K_a = 10$). Bu hidrojen atomlarının asitliği, aldehit ve ketonların α -hidrojenleri gibi, nitro grubunun kuvvetli elektron çekme etkisiyle ve oluşan anyonun rezonans-kararlılığı ile açıklanabilir.



α - Hidrojenler içeren nitroalkanlar, aldehit ve ketonlar ile olan aldol kondensasyonlarını andıran baz-katalizli kondensasyonlara uğrarlar. Benzaldehitin nitrometanla kondensasyonu buna bir örnektir.

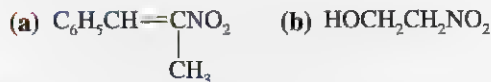


Bu kondensasyon özellikle kullanışlıdır, çünkü ürünün nitro grubu kolayca amino grubuna indirgenebilir. Bu dönüşümü gerçekleştiren tekniklerden biri hidrojen ve bir nikel

katalizör kullanır. Bu karışım, yalnız nitro grubunu değil, ikili bağı da indirger.

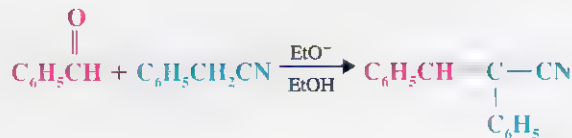


Problem 17.16 ➤ Gerekli aldehit, keton ve nitroalkanın elinizde var olduğunu varsayarak, aşağıdaki her bir bileşiği nasıl sentezleyeceğinizi gösteriniz ve her tepkime için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.



17.5D Nitrillerle Kondensasyonlar

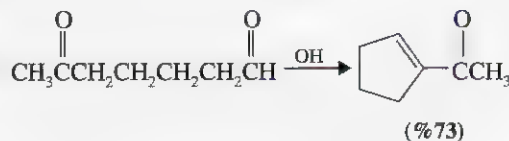
Nitrillerin α -hidrojeleri de yeterince fakat aldehit ve ketonlarınkinden daha az asidiktir. Asetonitrilin asitlik sabiti yaklaşık 10^{-25} ($\text{p}K_a \approx 25$) tir. α -Hidrojenler içeren diğer nitriller de karşılaştırılabilir asitlik gösterirler ve bundan dolayı bu nitriller aldol türü kondensasyonlara uğrarlar. Benzaldehitin fenilasetonitril ile kondensasyonu buna bir örnektir.



Problem 17.17 ➤ (a) Asetonitrilin etandan çok daha asidik olmasını açıklayan asetonitrilin anyonu için rezonans yapılarını yazınız. (b) Benzaldehit ile asetonitril kondensasyonunun mekanizmasını basamak basamak yazınız.

17.6 ALDOL KONDENSASYONLARIYLA HALKALANMALAR

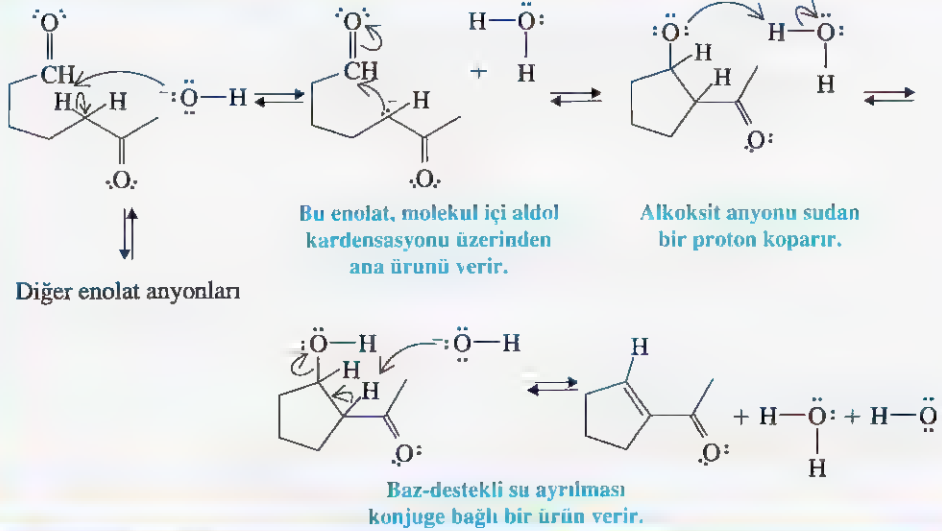
Aldol kondensasyonu, ayrıca, beş ve altı üyeli halkalı (ve bazen hatta daha büyük halkalar içeren) moleküllerin sentezi için elverişli bir yol sunar. Bu halkalanmalar, substrat olarak bir ketoaldehit veya bir diketon kullanılarak bir molekül içi aldol kondensasyonu ile yapılabilir.



Bu tepkime, hemen hemen kesin olarak, en az üç farklı enolatın oluşumunu içerir. Bununla birlikte, molekülün keton tarafından oluşan enolat, ürünün oluşumuna yol açan aldehit grubuna katılır.

Tepkime için Bir Mekanizma

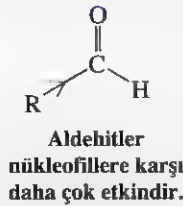
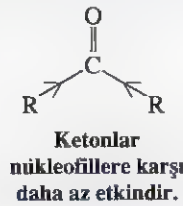
Aldol Halkalanması



Aldehit grubunun katılmaya uğramasını yeğlemesinin nedeni, aldehitlerin nükleofilik katılmaya karşı genellikle daha büyük etkinliğe sahip olmalarından ortaya çıkmış olabilir. Ketonun karbonil karbon atomu daha az pozitifdir (ve bu yüzden nükleofillere karşı daha az etkindir). Çünkü, elektron veren iki alkil grubu taşıyor ve ayrıca sterik olarak daha fazla engellenmiştir.



Aldol halkalanmasında seçicilik, karbonil tipi ve halka büyüklüğü tarafından etkilendir.



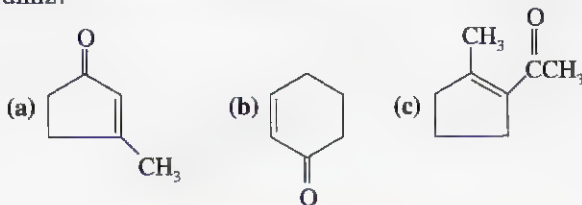
Bu tür tepkimelerde, beş-üyelik halkalar, yedi-üyelik halkalardan çok daha kolay oluşur.

Her durumda su ayrılmasının meydana geldiğini kabul ederek, bir önceki aldol halkalanmasında oluşabilecek diğer iki ürünün yapısını yazınız. (Bu ürünlerden birisi beş-üyelik halka, diğeri ise yedi üyelik halkaya sahip olacaktır.)

◀ **Problem 17.18**

Aşağıdakilerin herbirinin alkol halkalanmasıyla hazırlanmasında hangi başlangıç bileşiğini kullandınız?

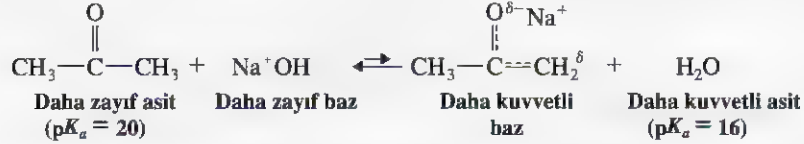
◀ **Problem 17.19**



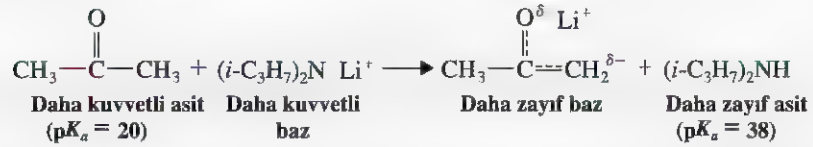
Problem 17.20 ➤ Hangi deneysel şartlar, moleküller arası kondensasyon sırasında molekül içi aldol tepkimesiyle halkalanma işleminin tercih edilmesini sağlar?

17.7 LITYUM ENOLATLAR

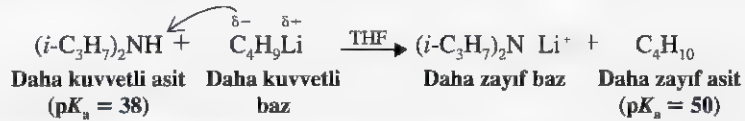
Enolat anyonunun oluşum derecesi, kullanılan bazın kuvvetine bağlıdır. Eğer, kullanılan baz enolat anyonundan daha zayıf ise, daha sonra denge sola kayar. Bu, örneğin, bir ketonun sodyum hidroksit içeren bir sulu çözelti ile etkileştirildiğindeki durumdur.



Diğer yandan, eğer kuvvetli bir baz kullanılırsa denge daha çok sağa kayar. Ketonları enolatlara dönüştürmede çok yararlı olan kuvvetli bir baz **lityum diizopropilamit-tir**, $(i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{N-Li}^+$.

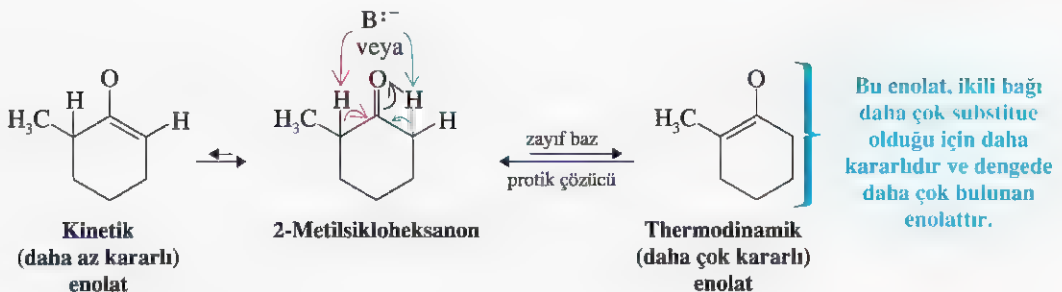


Lityum diizopropilamit (LDA olarak kısaltılır), diizopropil aminin dietil eter veya THF gibi bir çözücüde çözülmesi ve bir alkililyum ile etkileştirilmesiyle hazırlanabilir.



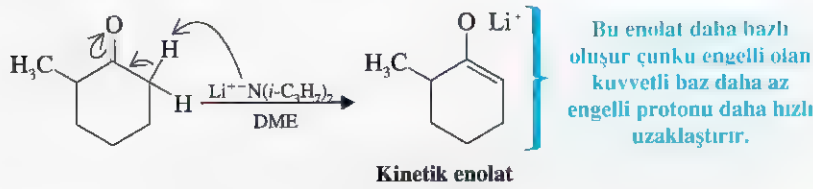
17.7A Enolat Anyonlarının Yerleşimli Oluşumu

2-Metilsikloheksanon gibi simetrik olmayan bir keton iki enolat oluşturabilir. Hangi enolatın daha çok oluştuğu kullanılan baz ve uygulanan şartlara bağlıdır. *Daha fazla sübstitüe olmuş ikili bağa sahip olan enolat termodinamik olarak daha kararlı enolatır* [daha çok sübstitüe olmuş alkenin daha kararlı alken olduğu gibi (Altbölüm 7.3)]. Bu enolat, **termodinamik enolat** olarak adlandırılır, dengenin oluşmasına imkan veren şartlarda ana ürün olarak oluşur. Bu, genellikle enolatın bir protik çözücü içerisinde nispeten zayıf bir baz kullanılarak üretilmesi halinde oluşacak olan enolatır.



Diğer yandan, *daha az sübstitüe ikili bağ içeren enolat genellikle daha hızlı oluşur*, çünkü bu enolatın oluşması için uzaklaştırılması gerekli hidrojen sterik olarak daha az engellidir. Tepkime, kinetik (veya hız kontrolü) olarak kontrol edildiği zaman daha çok oluşan bu enolata **kinetik enolat** denir.

Kinetik olarak yeğlenen enolat, lityum diizopropil amitin (LDA) kullanımıyla iyi bir şekilde oluşturulabilir. Bu kuvvetli, sterik olarak engelli baz, ketonun daha az sübstitüe α -karbonundan protonu hızlıca uzaklaştırır. Aşağıdaki örnek, 2-metilsikloheksanonun bu amaçla kullanıldığı bir örnektir. Bu tepkime için kullanılan çözücü DME olarak kısaltılan 1,2-dimetoksietandır ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OCH}_3$). LDA, $-\text{CH}_2-$ α -karbonundan hidrojeni çok daha hızlı uzaklaştırır çünkü daha az engellenmiştir ve orada tepkime verecek iki misli hidrojen vardır.



17.7B Yönlendirilmiş Aldol Tepkimelerinde Lityum Enolatlar

Bir çapraz aldol tepkimesi oluşturmak için en etkin ve kullanışlı yollardan birisi; bir ketondan oluşturulan lityum enolatın bir bileşen ve bir aldehit veya ketonun diğer bileşen olarak kullanımıdır. **Yönlendirilmiş aldol tepkimesi** olarak adlandırılan bir örnek Şekil 17.1'de gösterilmektedir.

Simetrik olmayan ketonlar, lityum diizopropilamit kullanılarak üretilmiş kinetik enolatlar ile yönlendirilmiş aldol tepkimelerinde kullanıldıklarında yer seçimliliğe ulaşıl-

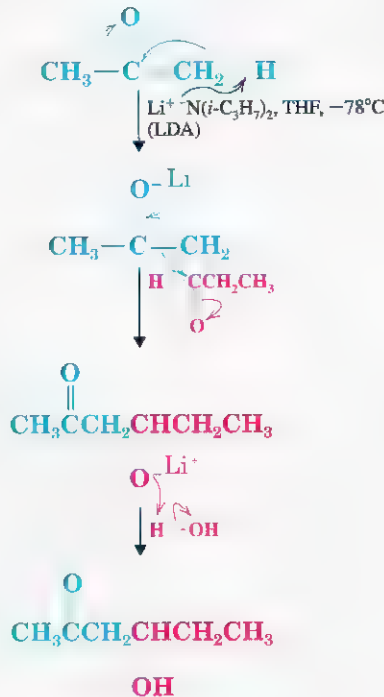


Lityum enolatlar, çapraz aldol tepkimeleri ile yapılan sentezler için bir araçtır.

Keton LDA'ya katılır. Kuvvetli baz, ketondan α hidrojeni uzaklaştırarak bir enolat üretir.

Aldehit katılır ve enolat, aldehit karbonil karbonu ile tepkimeye girer.

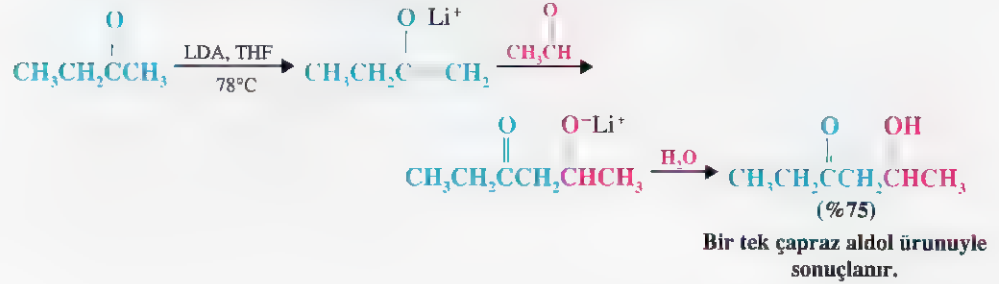
Su ilave edildiğinde, lityum alkoksit protonlanarak bir asit baz tepkimesi meydana gelir.



Şekil 17.1 Bir lityum enolat kullanılarak yapılan yönlendirilmiş bir aldol sentezi.

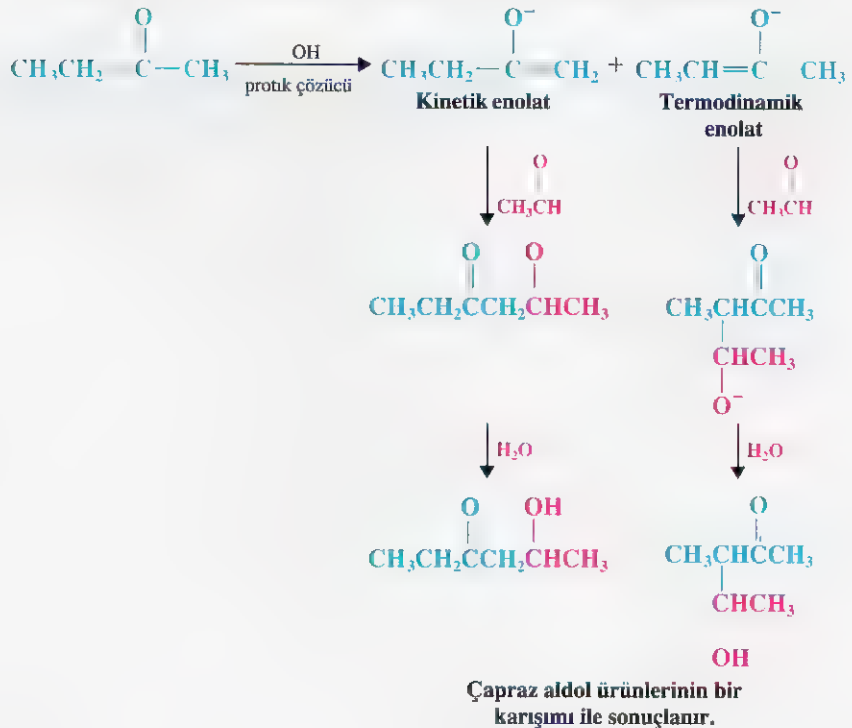
bilir. Bu, daha az süstitüe olmuş α -karbondan protonun uzaklaştırıldığı enolatın oluşumunu sağlar. Aşağıda bununla ilgili bir örnek verilmiştir.

Kinetik Enolat üzerinden Aldol Tepkimesi (LDA kullanarak)

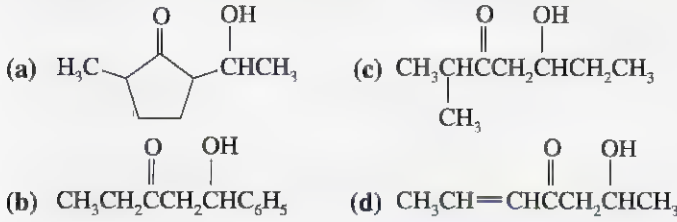


Eğer aldol (Claisen–Schmidt) tepkimesi, baz olarak hidroksit iyonu kullanılarak klasik yolla yapılmış olsaydı (Alt bölüm 17.5B) önemli miktarlarda en az iki ürün meydana gelirdi. Ketonda kinetik ve termodinamik enolatın her ikisi de oluşurdu ve bunların her biri aldehitin karbonil karbonuna katılırdı.

Kinetik ve Termodinamik Enolatların Her İkisi Üzerinden Bir Karışım Oluşturan Aldol Tepkimesi (Protik Şartlarda Daha Zayıf Baz Kullanarak)



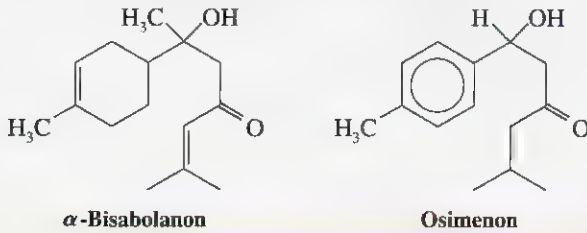
Seçeceğiniz ketonlar ve aldehitlerden başlayarak ve lityum enolatlar kullanarak aşağıdakilerin her biri için yönlendirilmiş aldol sentezini gösteriniz.



Problem 17.21

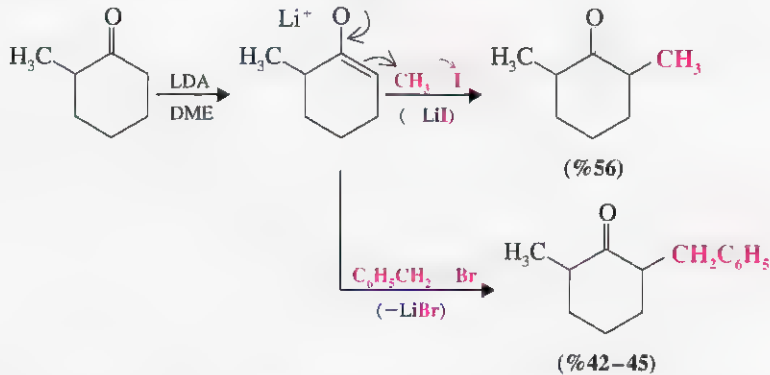
α -Bisabolanon ve osimenon adlarındaki bileşiklerin her ikisi de yönlendirilmiş aldol sentezi ile sentezlenmişlerdir. Her iki sentezde de kullanılan başlangıç bileşiği $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_3$ 'tür. Siz diğer uygun başlangıç bileşiklerini seçiniz ve (a) α -bisabolanon ve (b) osimenonun sentezini tasarlayınız.

Problem 17.22



17.7C Lityum Enolatlar Üzerinden Ketonların Doğrudan Alkilleme

Lityum diizopropilamit kullanılarak yapılan lityum enolat oluşumu, ketonların yer seçimli bir yolla alkillemesi için kullanışlı bir yol sağlar. Örneğin, 2-metilsikloheksanonun lityum enolatı (Alt bölüm 17.7A) metil iyodür veya benzil bromürle tepkimeye sokulursa sırasıyla, metillenebilir veya benzillenebilir.



Lityum enolatların alkilleme sentezleri için bir araçtır.

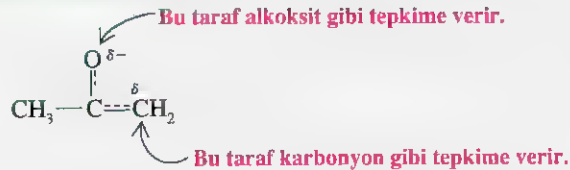


Buna benzer alkilleme tepkimelerinin önemli sınırlamaları vardır. Tepkimelerin $\text{S}_{\text{N}}2$ tepkimeleri olması, enolat anyonlarının da kuvvetli baz olması nedeniyle, başarılı alkilleme, yalnızca birincil alkil, birincil benzil ve birincil allilik halojenürler kullanıldığı zaman meydana gelir. İkincil ve üçüncül halojenürler ile ana tepkime ayrılma olur.

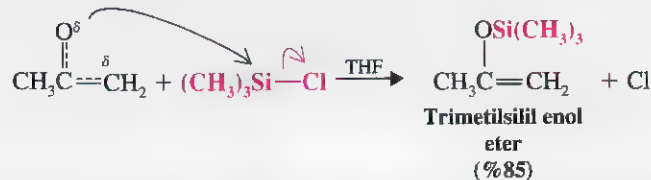
Başarılı bir lityum enolat alkillemesinde anahtar, uygun alkilleme bileşiğinin seçimidir.

Silil Enol Eterleri

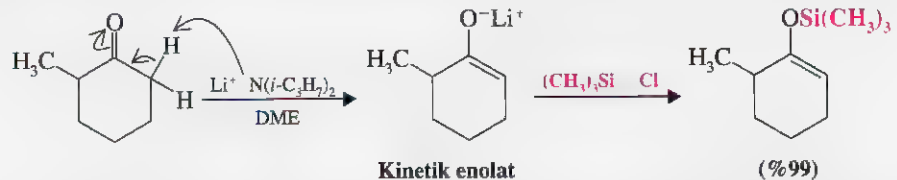
Enotat anyonları, oksijen atomunda kısmî negatif yük içermeleri nedeniyle nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinde sanki **alkoksit anyonları** imiş gibi tepkime verebilirler. Karbon atomunda kısmî negatif yüke sahip atomları nedeniyle de **karbanyon** olarak tepkime verebilirler. **İki taraftan tepkime verme yeteneğine sahip olan** böyle nükleofilere **ikiz (ambident) nükleofiller** denir.



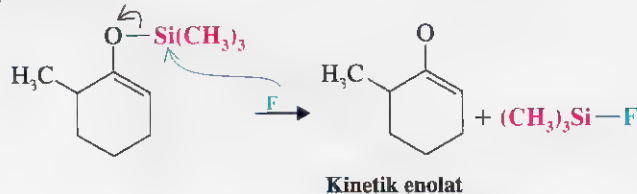
Enolat anyonunun nasıl tepkime vereceği kısmen, tepkime vereceği bileşiğe bağlıdır. **Klorotrialkilsilanlar, hemen hemen tamamen enolatın oksijen atomundan tepkime verme eğilimindedirler.** Kullanılan reaktifler, klorotimetilsilan, *ter*-bütilklorodimetilsilan (TBDMSCl) ve *ter*-bütilklorodifenilsilandır (TBDPSCl).



Sililleme adı verilen bu tepkime (bkz. Altbölüm 11.15D), enolatın oksijen atomun yer aldığı, silisyum atomunda bir nükleofilik yer değiştirir ve trimetilsilil enol eterde oluşan oksijen-silisyum bağının çok kuvvetli (bir karbon-silisyum bağından çok daha kuvvetli) olmasından dolayı bu şekilde meydana gelir. Bu etken trimetilsilil enol eter oluşumunu yüksek derecede eksotermik yapar ve bunun sonucu olarak da oksijen atomu üzerinden olan tepkimenin aktifleşme enerjisi, α -karbon atomu üzerinden olan tepkimeninkinden azdır.

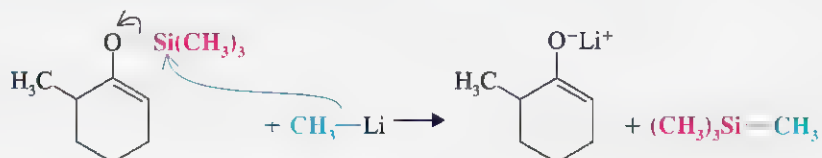


Az önce verilen örnek, enolat anyonunun, trimetilsilil enol etere dönüştürülerek nasıl “yakalandığını” gösteriyor. Bu yöntem özellikle yararlıdır çünkü trimetilsilil eter, gerekli görülürse saflaştırılabilir ve sonra enolata geri dönüştürülebilir. Bu dönüşümün gerçekleştirmesinin bir yolu trimetilsilil enol eterin florür iyonları içeren bir aprotik çözelti ile etkileştirilmesidir.

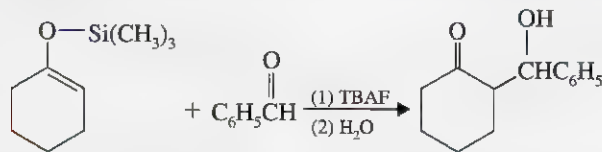


Bu tepkime florür iyonları vasıtasıyla silisyum atomunda gerçekleştirilen bir nükleofilik yer değiştirme tepkimesidir. Florür iyonlarının silisyum atomlarına karşı Si—F bağı çok kuvvetli olduğundan aşırı ilgisi vardır.

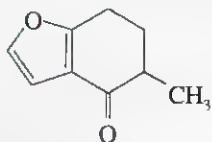
Trimetilsilil enol eteri, tekrar geriye, enolata dönüştürmenin diğer bir yolu da onu metil lityum ile etkileştirmektir.



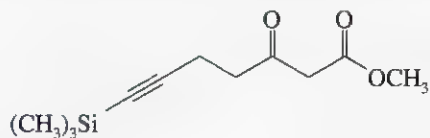
Problem 17.B1 ➤ Sikloheksanondan türetilen trimetilsilil enol eterin benzaldehit ve tetrabütilamoniyum florür, $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{F}^-$ (TBAF olarak kısaltılır) ile etkileştirilmesi aşağıdaki ürünü vermektedir. Bu tepkimede meydana gelen basamakları gösteriniz.



(a) Aşağıdaki bileşiğe (iltihap giderici bir bileşik olan ve kahve çekirdeğinde bulunan kafestolün E. J. Corey tarafından yapılan sentezinde bir ara ürün) bir metil grubu sokmak için lityum enolatın yer aldığı bir tepkime yazınız. **Problem 17.23**

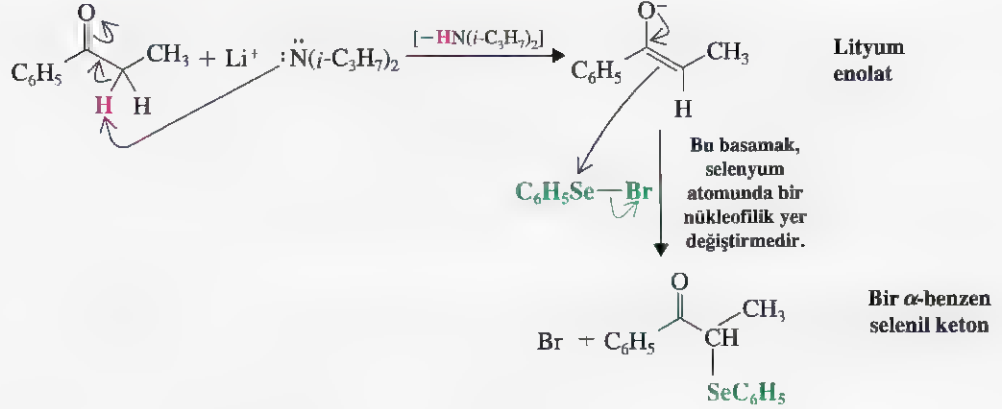


(b) Dienolatlar, LDA'nın iki eşdeğer miktarı kullanılarak β -keto esterlerden oluşturulabilirler. Bu dienolat, iki enolat karbonundan daha bazik olanı üzerinden seçimli olarak alkillendirilebilir. Aşağıdaki bileşiğin bir dienolat ve uygun bir alkil halojenür kullanılarak yapılan sentezi için bir tepkime yazınız.

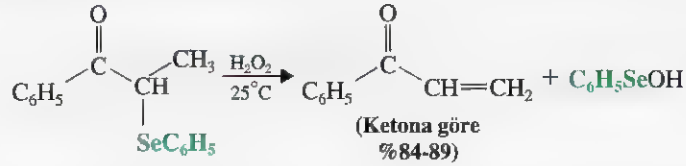


17.8 α -SELENLEME: α,β -DOYMAMIŞ KARBONİL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Lityum enolatlar, α -konumlarında $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}-$ içeren ürünler vermek üzere benzensele-nil bromür ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeBr}$) (veya $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeCl}$) ile tepkimeye girerler.

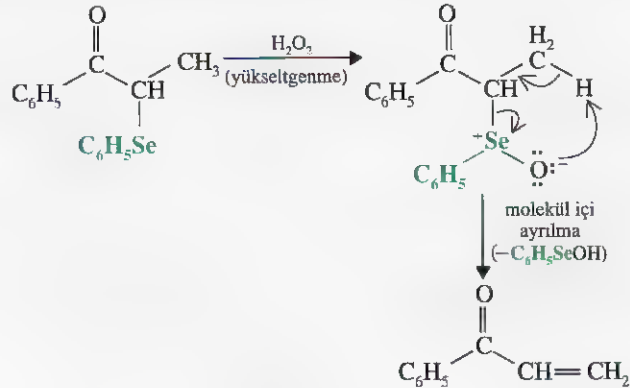


α -Benzenselenil ketonun hidrojen peroksit ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi onu α,β -doymamış ketona dönüştürür.



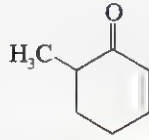
Bu şartlar bir ikili bağın oluşturulması için oldukça ılımlı şartlardır (oda sıcaklığı ve bir nötr çözelti) ve bu yöntemin önemli olması için bir nedendir.

Mekanizma yönünden, α -benzenselenil ketonun, α,β -doymamış ketona dönüşümü iki basamak içerir. İlk basamak H_2O_2 tarafından yapılan yükseltgemedir. İkinci basamak ise selenyum atomuna bağlı negatif yüklü oksijen atomunun bir baz olarak davran-dığı, kendiliğinden olan bir molekül içi ayrılımdır.



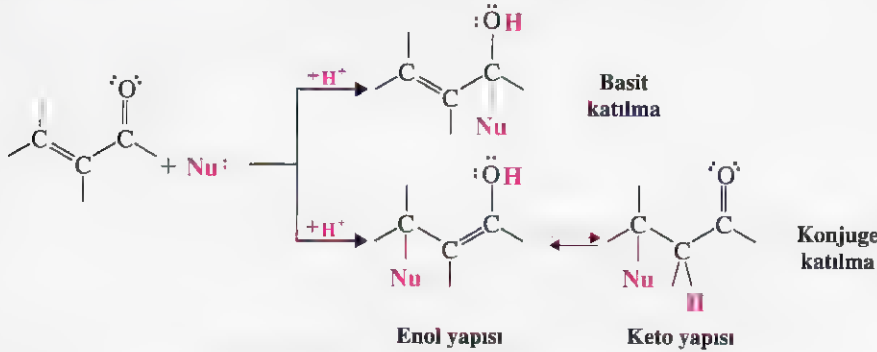
Alt bölüm 20.13B'deki Cope ayrılmasına geldiğimizde bu tür molekül içi ayrılma için başka bir örnek bulacağız.

2-Metilsikloheksanon ile başlayarak aşağıdaki bileşiğin sentezinde α -selenlemeyi nasıl kullanabileceğinizi gösteriniz. **Problem 17.24**

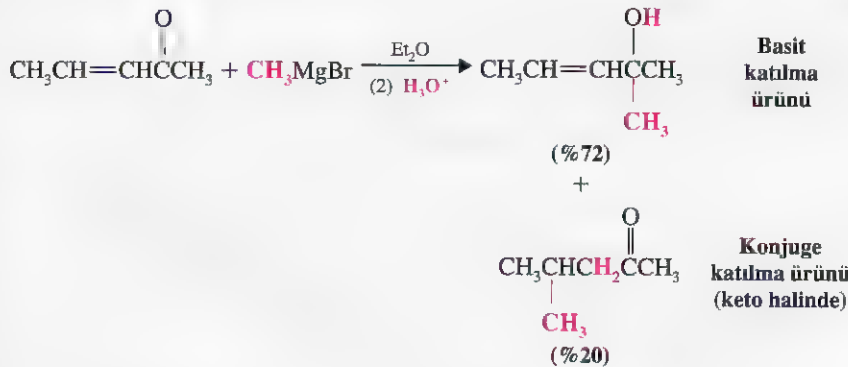


17.9 α,β -DOYMAMIŞ ALDEHİT VE KETONLARA KATILMALAR

α,β -Doymamış aldehitler ve ketonlar bir nükleofilik reaktifle iki yolla tepkime verebilirler. **Basit bir katılma**, yani nükleofilin, karbonilin ikili bağına katılması ile veya **konjuge katılma**yla tepkime verebilirler. Bu iki süreç konjuge dienlerin 1,2- ve 1,4- katılma tepkimelerini (Alt bölüm 13.10) hatırlatır.



Çoğu durumda, aynı karışımda her iki katılma şekli de meydana gelir. Örnek olarak, burada gösterilen Grignard tepkimesini ele alalım.



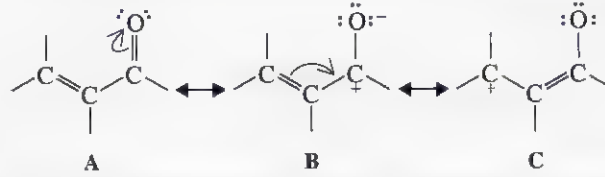
Bu örnekte, basit katılmanın yeğlendiğini görmekteyiz, kuvvetli nükleofiller olması durumunda genellikle bu katılma olur. Konjuge katılma ise daha zayıf nükleofiller kullanıldığı zaman tercih edilir.

α,β -doymamış aldehit ve ketonun toplam melezine katkıda bulunan rezonans yapı-

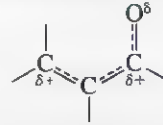


Nükleofil gücünün konjuge ve basit katılmaya etkisine dikkat ediniz.

larını incelersek (A-C yapılarına bakınız) bu tepkimeleri daha iyi anlayacak duruma geliriz.

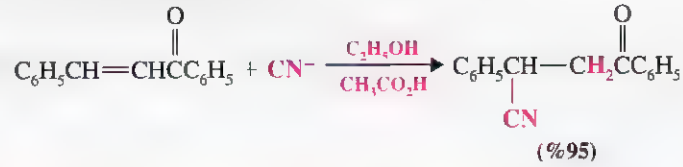


B ve **C** yapıları ayrılmış yükler içermesine karşın melez önemli katkı yapar çünkü, her birinde negatif yük elektronegatif oksijen tarafından taşınmaktadır. **B** ve **C** yapıları ayrıca karbonil karbonu ve β -karbonlarının her ikisinin de kısmi pozitif yük taşıdıklarını gösterir. Bütün bunlar melezi aşağıdaki gibi göstermemiz gerektiğini belirtir.



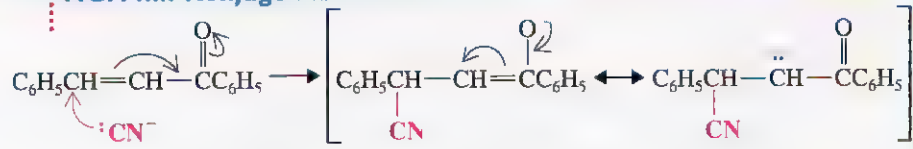
Bu yapı, nükleofilik reaktifin ya karbonil karbonuna ya da β -karbonuna atak yapacağını gösterir.

Basit aldehit ve ketonun karbonil karbonuna katılan hemen her nükleofil, bir α,β -doymamış karbonil bileşiğinin β -karbonuna da katılma gücüne sahiptir. Daha zayıf nükleofiller kullanıldığında çoğu durumda konjuge katılma ana tepkime yoludur. Aşağıdaki hidrojen siyanür katılmasını ele alalım.



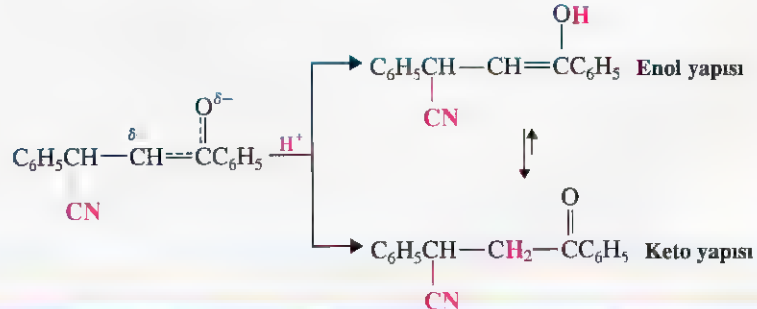
Tepkime için Bir Mekanizma

HCN'nin Konjuge Katılması

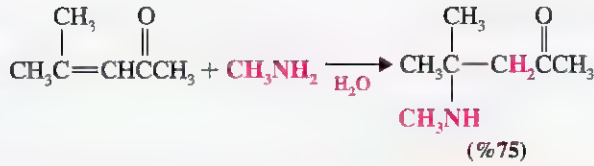


Enolat anyonu ara ürünü

Daha sonra, bu enolat ara ürünü iki yolla proton alır:

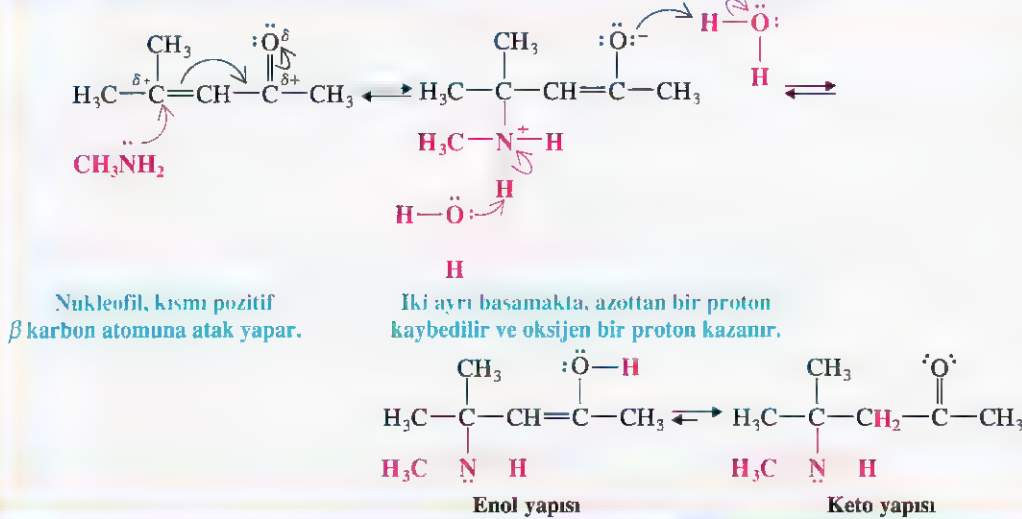


Bu tür katılmalara diğer bir örnek aşağıda verilmiştir:



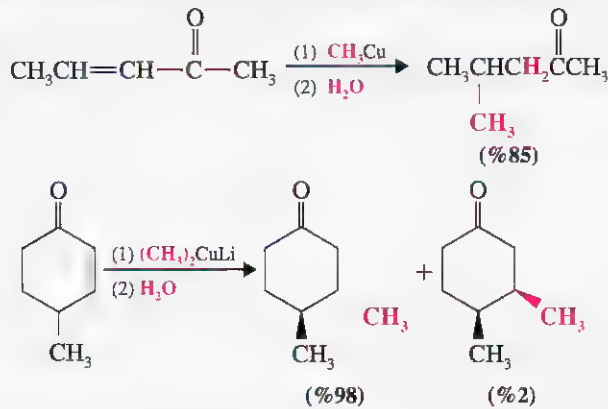
Tepkime için Bir Mekanizma

Bir Aminin Konjuge Katılması



17.9A Organobakır Reaktiflerinin Konjuge Katılması

Organobakır reaktifleri, RCu veya R_2CuLi , α,β -doymamış karbonil bileşiklerine katılırlar ve katılma hemen hemen tamamen konjuge katılma şeklinde olur.

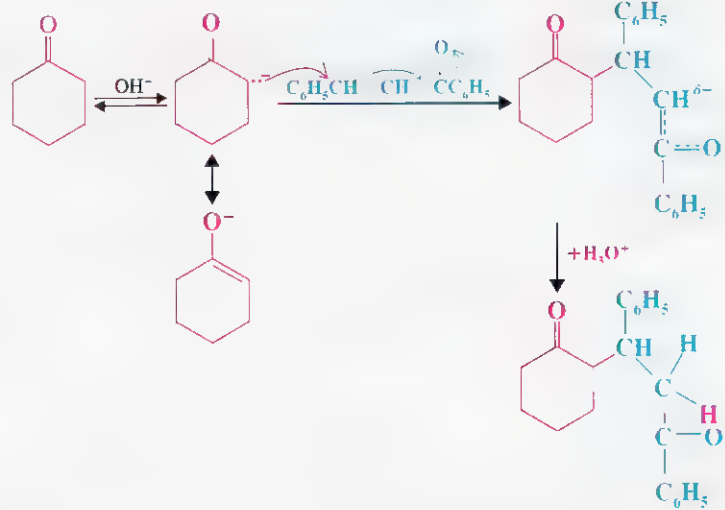


Bu örnekte de görüldüğü gibi alkil-süstitüe halkalı α,β -doymamış keton ile lityum di-alkilkupratlar, alkil grupları birbirine göre trans olan bileşikler verecek şekilde, başlıca, daha az engellenmiş yoldan katılırlar.

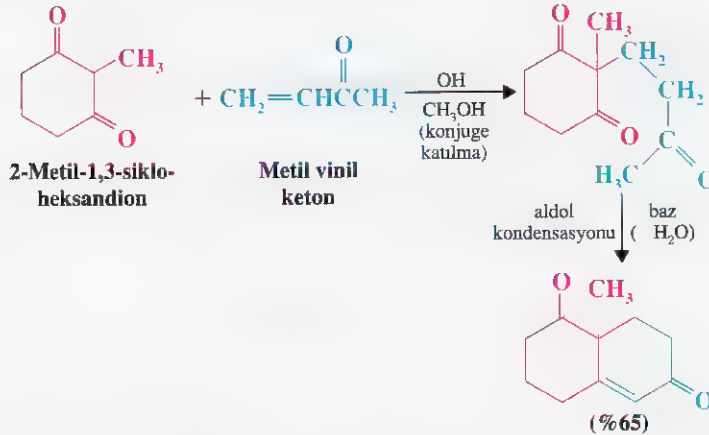
“DNA’nın Parçalanması için Kalikamisin γ_1^1 Aktivasyonunun Kimyası”nda (bkz. sayfa 799) ve “Kendi Kendini Yok Eden Bir Enzim Substratının Kimyası”nda (Bölüm 19) biyokimyasal konjuge katılmalar örnekler göreceğiz.

17.9B Michael Katılmaları

Enolat anyonlarının α,β -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılmaları genellikle Michael katılmaları olarak bilinir. (Tufts Üniversitesi'nde ve daha sonra Harvard Üniversitesi'nde görev yapan Arthur Michael tarafından 1887'deki keşfinden sonra). Buna bir örnek, sikloheksanonun $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOC}_6\text{H}_5$ 'e katılmasıdır.



Aşağıdaki tepkime sırası konjuge aldol katılmasını (Michael katılması) izleyen basit bir aldol kondensasyonu, bir halkaya başka bir halkanın nasıl ilave edilebileceğini göstermektedir. Bu yöntem *Robinson halkalama* (halka oluşumu) tepkimesi olarak bilinir (doğal bileşikler kimyası alanındaki araştırmalarından dolayı 1947 yılında Nobel ödülü kazanan İngiliz kimyacı Sir Robert Robinson'ın anısına).

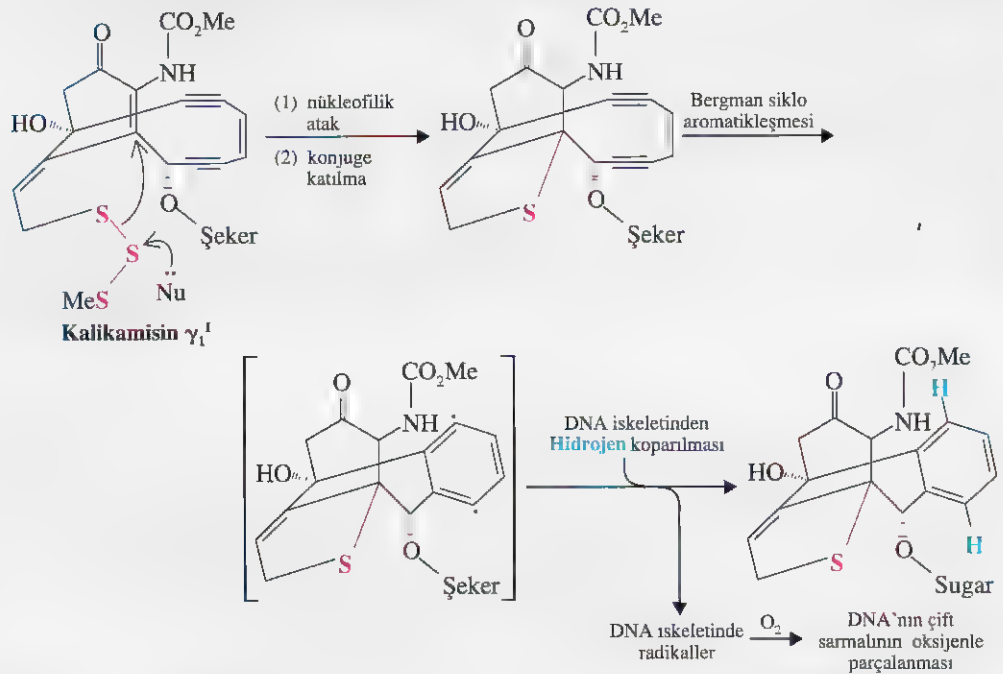


Problem 17.25 ➤ (a) Yukarıda verilen Robinson halkalama tepkimesinin her iki dönüşüm basamağı için uygun mekanizmalar yazınız. (b) 2-Metil-1,3-sikloheksandionun sikloheksanondan daha kuvvetli mi yoksa daha zayıf asit mi olmasını beklersiniz? Cevabınızı açıklayınız.

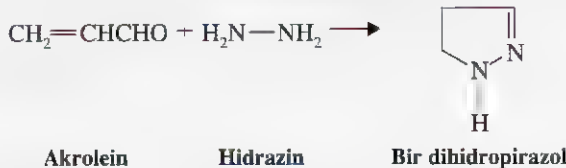
Problem 17.26 ➤ (a) 1,3-Difenil-2-propen-1-on (Altbölüm 17.5B) ve asetofenonun (b) 1,3-difenil-2-propen-1-on ve siklopentadienin baz katalizli Michael katılmasından hangi ürünü elde edeceğinizi umarsınız? Her bir mekanizmada tüm basamakları gösteriniz.

DNA'nın Parçalanması için Kalikamisin γ_1^+ Aktivasyonu

Bölüm 10'un girişinde, kalikamisin γ_1^+ adlı etkili bir antitümör antibiyotiği anlatmış-tık. Şimdi konjuge katılma tepkimelerini göz önüne aldığımızdan, bu muhteşem mole-külü tekrar ziyaret etme zamanıdır. DNA'yı parçalamak için kalikamisinin moleküler makinası, aşağıdaki şemada gösterildiği gibi bir nükleofilin trisülfür bağlantısına ata-ğıyla harekete geçer. Başlangıçta trisülfürden ayrılan bir grup olan sülfür anyonu, hemen bir nükleofil haline gelir ve köprü başı olan alken karbonuna atak yapar. Bu alken kar-bonu, komşu karbonil grubuyla konjuge olması nedeniyle, elektrofildir. Sülfür nükle-ofilinin alken karbonuna atağı bir *konjuge katılma*dır. Şimdi artık, köprü başı karbonu düzgün dörtyüzlüdür ve bisiklik yapının bu geometrisi endiinin Bergman sikloaroma-tikleşmesi adı verilen (Berkeley, Kaliforniya Üniversitesinden R. G. Bergman anısına) bir tepkime ile 1,4-benzoit diradikale dönüşümünü yeğler. Bir kere kalikamisin diradikal oluşunca, DNA iskeletinden iki hidrojen atomu sökebilir ve DNA'yı etkin diradi-kale dönüştürür, ve sonunda DNA'nın parçalanmasına ve hücrenin ölmesine neden olur.



Akrolein, hidrazin ile tepkimeye girdiğinde ürün bir dihidropirazoldur:



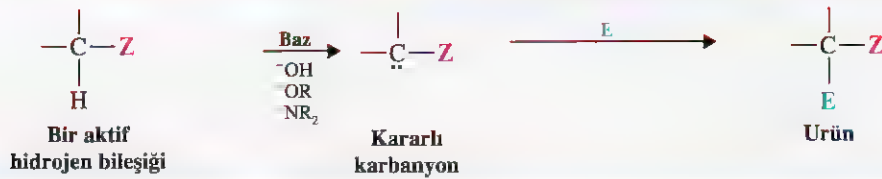
Bu tepkimeyi açıklayan bir mekanizma öneriniz.

◀ **Problem 17.27**

Michael katılmasının daha ileri örneklerini Bölüm 19'da inceleyeceğiz.

Anahtar Tepkimelerin Özeti

Aktif Hidrojen Bileşiklerinin Tepkimeleri



Özel Örnekler Z (bir Elektron Çekici Grup)	E (bir Elektrofilik Reaktif)	Ürün Yapısı
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—C—H,} \\ \text{O} \\ \\ \text{—C—R,} \\ \text{—C=N,} \\ \text{O}^- \\ \\ \text{N}^+ \\ \\ \text{O,} \end{array}$ ve diğerleri	HA	$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{H} \end{array}$ Rasemlenme (Altbölüm 17.3A) (Eğer bir steromerkez varsa)
	X ₂	$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{X} \end{array}$ Halojenleme (Altbölüm 17.3B)
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{—C—H(R)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{—C—H(R)} \\ \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{(-\text{H}_2\text{O})} \begin{array}{c} \text{C—Z} \\ \\ \text{C—H(R)} \end{array}$ Aldol katılması (veya aldol halkalaşması), ve su kaybı (Altbölümler 17.4, 17.5, ve 17.6)
$\begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{H(R)} \\ \\ \text{O} \end{array}$ (Molekül içi)	R—X	$\begin{array}{c} \text{C—Z} \\ \\ \text{C—H(R)} \\ \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{(-\text{H}_2\text{O})} \begin{array}{c} \text{C—Z} \\ \\ \text{C—H(R)} \end{array}$ Alkileme (Altbölüm 17.7C)
C ₆ H ₅ Se X		$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{Se} \end{array} \xrightarrow[(-\text{C}_6\text{H}_5\text{SeOH})]{\text{H}_2\text{O}_2} \begin{array}{c} \text{Z} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}$ Selenleme-ayırılma (Altbölüm 17.8)
$\begin{array}{c} \text{C}=\text{C} \\ \quad \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{—C—Z} \\ \\ \text{—C—} \\ \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$ Michael katılması (Altbölüm 17.9)

Anahtar Terimler ve Kavramlar

α Karbon	Altbölüm 17.1
α Hidrojenler	Altbölümler 17.1, 17.5C ve 17.5D
Keto ve enol yapıları	Altbölümler 17.1, 17.2 ve 17.3
Enolat anyonu	Altbölümler 17.1, 17.3, 17.4 ve 17.7
Tautomerler, tautomerleşme	Altbölüm 17.2
Epimerler, epimerleşme	Altbölüm 17.3A
Haloform tepkimesi	Altbölüm 17.3C
Aldol	Altbölüm 17.4
Aldol tepkimesi (katılmalar ve kondensasyonlar)	Altbölümler 17.4, 17.5 ve 17.6
Çapraz aldol tepkimesi	Altbölüm 17.5
Kinetik ve termodinamik enolat anyonları	Altbölüm 17.7A
Lityum diizopropilamit (LDA)	Altbölüm 17.7
Yönlendirilmiş aldol tepkimesi	Altbölüm 17.7B
İkiz (ambident) nükleofiller	Altbölüm 17.7C
Sililleme	Altbölümler 11.15 ve 17.7C
Konjuge katılma (Michael katılması)	Altbölüm 17.9
Basit katılma	Altbölüm 17.9

17.28 Propanal aşağıda verilen her bir reaktifle etkileştirildiğinde oluşan tepkime (eğer olursa) ürünlerinin yapı formüllerini yazınız. **EK PROBLEMLER**

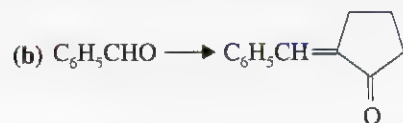
- | | |
|--|---|
| (a) OH ⁻ , H ₂ O | (h) Ag(NH ₃) ₂ ⁺ OH ⁻ , sonra H ₃ O ⁺ |
| (b) C ₆ H ₅ CHO, OH ⁻ | (i) NH ₂ OH |
| (c) HCN | (j) C ₆ H ₅ CH ⁻ —P ⁺ (C ₆ H ₅) ₃ |
| (d) NaBH ₄ | (k) C ₆ H ₅ Li, sonra H ₃ O ⁺ |
| (e) HOCH ₂ CH ₂ OH, <i>p</i> -TsOH | (l) HC≡CNa, sonra H ₃ O ⁺ |
| (f) Ag ₂ O, OH ⁻ , sonra H ₃ O ⁺ | (m) HSCH ₂ CH ₂ SH, HA, sonra Raney Ni, H ₂ |
| (g) CH ₃ MgI, sonra H ₃ O ⁺ | (n) CH ₃ CH ₂ CHBrCO ₂ Et ve Zn, sonra H ₃ O ⁺ |

17.29 Asetonun bir önceki reaktiflerin her biriyle etkileştirilmesiyle oluşan tepkime ürünlerinin (eğer olursa) yapı formülleri yazınız.

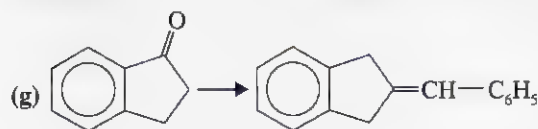
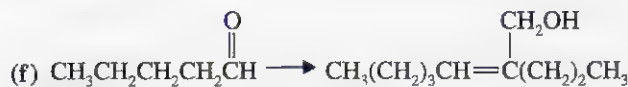
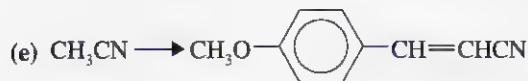
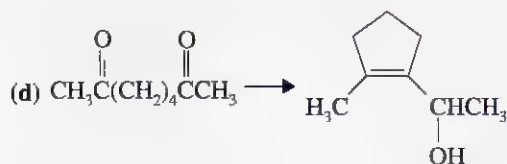
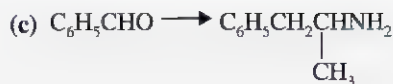
17.30 4-Metilbenzaldehit aşağıdakilerin her biri ile tepkimeye girdiği zaman hangi ürünler oluşur?

- | | |
|---|---|
| (a) CH ₃ CHO, OH ⁻ | (e) Sıcak KMnO ₄ , OH ⁻ sonra H ₃ O ⁺ |
| (b) CH ₃ C≡CNa sonra H ₃ O ⁺ | (f) ⁻ :CH ₂ —P ⁺ (C ₆ H ₅) ₃ |
| (c) CH ₃ CH ₂ MgBr, sonra H ₃ O ⁺ | (g) CH ₃ COC ₆ H ₅ , OH ⁻ |
| (d) Soğuk seyreltik KMnO ₄ , OH ⁻ , sonra H ₃ O ⁺ | (h) BrCH ₂ CO ₂ Et ve Zn sonra H ₃ O ⁺ |

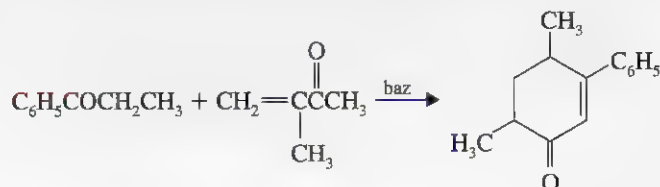
17.31 Aşağıdaki her bir dönüşümün nasıl sağlandığını gösteriniz, gerekli olabilecek diğer reaktifleri kullanabilirsiniz.



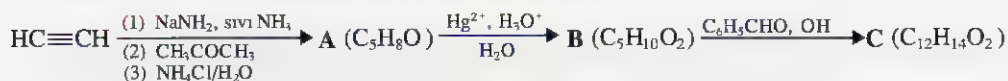
* Yıldızla işaretlenmiş problemler “çözülmesi daha zor olan problemler”dir.



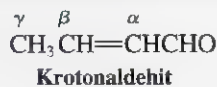
17.32 Aşağıdaki tepkime Robinson halkalama tepkimesini (Alt bölüm 17.9B) gösterir. Her bir basamağın mekanizmasını gösteriniz.



17.33 A, B ve C için yapı formüllerini yazınız.

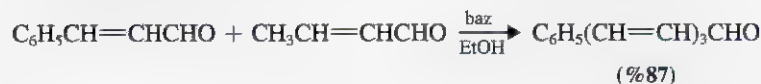


17.34 Krotonaldehitin γ karbonunun hidrojen atomları oldukça asidiktir ($\text{p}K_a \approx 20$).

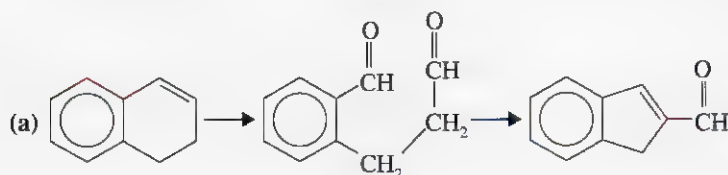


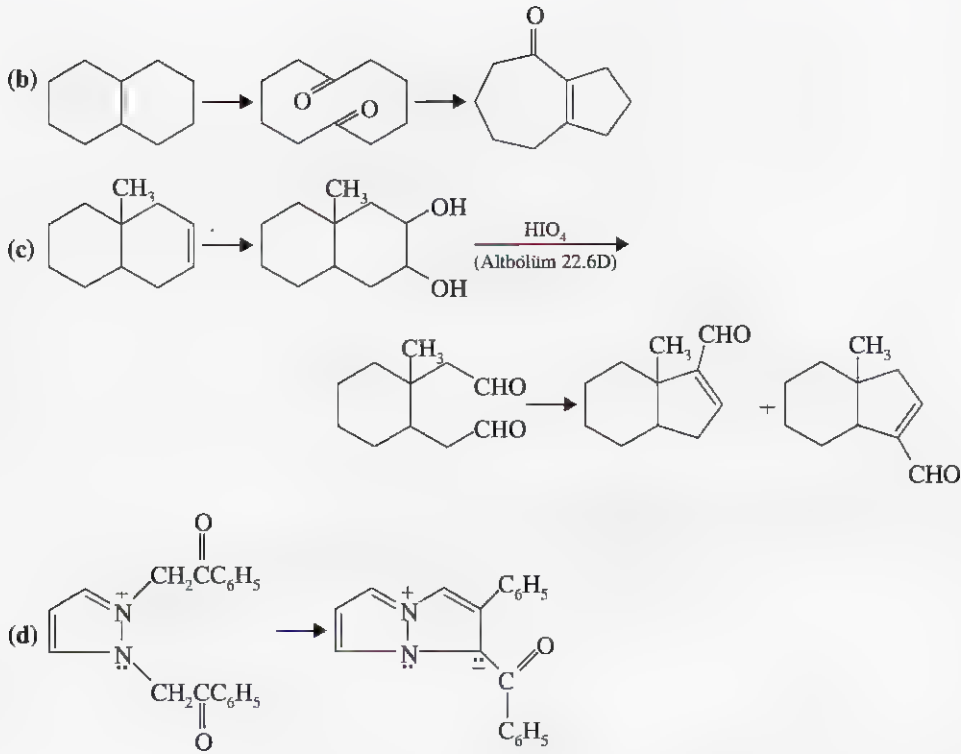
(a) Bu durumu açıklayacak rezonans yapıları yazınız.

(b) Aşağıdaki tepkimeyi açıklayan bir mekanizma yazınız.

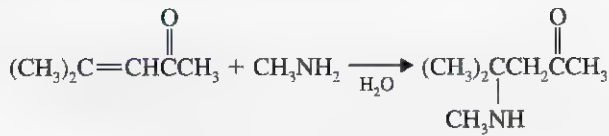


17.35 Aşağıdaki sentezin her bir basamağını gerçekleştirmek için hangi reaktifleri kullandınız?





- 17.36** (a) İnfrared spektrokopisi, bir Grignard bileşiğinin, bir α,β -doymamış ketona katılma ürününün basit katılma ürünü mü ya da konjuge katılma ürünü mü olduğuna karar vermek için basit bir yöntem sağlar. Açıklayınız. (Hangi pik veya pikler araştırılmalıdır?). (b) UV spektroskopi kullanarak aşağıdaki tepkimenin hızını nasıl takip edebilirsiniz?



- 17.37** (a) $\text{U}(\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O})$ bileşiği olumsuz iyodoform testi vermektedir. U'nun İR spektrumu 1690 cm^{-1} de kuvvetli bir soğurma piki gösterir. U'nun ^1H NMR spektrumu verileri ise aşağıda verilmiştir.

Üçlü	δ 1,2 (3H)
Dörtlü	δ 3,0 (2H)
Çoklu	δ 7,7 (5H)

U'nun yapısını bulunuz.

- (b) V bileşiği, U'nun bir izomeridir. V bileşiği olumlu iyodoform testi veriyor. V'nin İR spektrumu 1705 cm^{-1} de kuvvetli bir pik gösteriyor. V'nin ^1H NMR spektrumu verileri aşağıda verilmiştir:

Birli	δ 2,0 (3H)
Birli	δ 3,5 (2H)
Çoklu	δ 7,1 (5H)

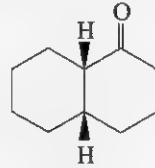
V'nin yapısını bulunuz.

- 17.38** A bileşiği $C_6H_{12}O_3$ molekül formülüne sahiptir ve 1710 cm^{-1} de kuvvetli İR soğurma piki göstermektedir. A, sulu sodyum hidroksit içinde iyotla etkileştirildiğinde sarı çökelek verir. A, Tollens reaktifi ile etkileştirildiğinde tepkime olmaz, fakat A önce bir damla sülfirik asit içeren su ile etkileştirilir sonra Tollens reaktifi ile muamele edilirse deney tüpünde gümüş aynası oluşur. A bileşiğinin ^1H NMR spektrumu verileri aşağıda verilmiştir:

Birli	δ 2,1
İkili	δ 2,6
Birli	δ 3,2 (6H)
Üçlü	δ 4,7

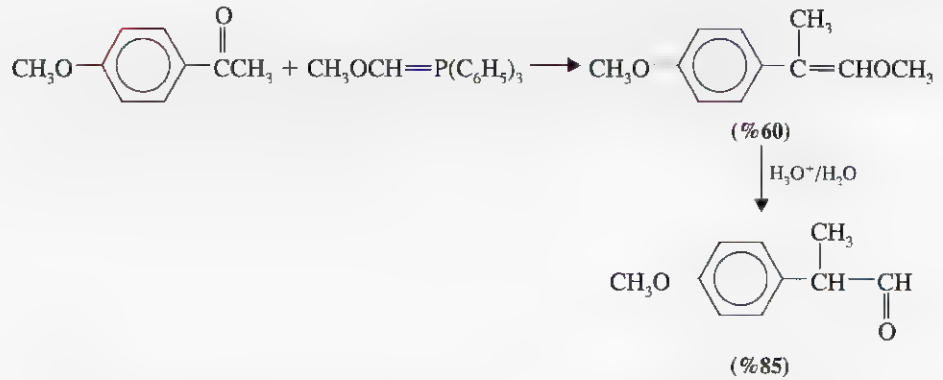
A'nın yapısını yazınız.

- 17.39** *cis*-1-Dekalon çözeltisinin bir baz ile etkileştirilmesi bir izomerleşmenin meydana gelmesine neden olur. Sistem dengeye ulaştığı zaman, çözeltinin, yaklaşık %95 *trans*-1-dekalon ve %5 *cis*-dekalon içerdiği bulunmuştur. Bu izomerleşmeyi açıklayınız.




cis-1-Dekalon

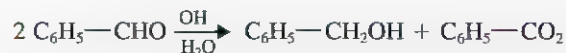
- 17.40** Wittig tepkimesi (Altbölüm 16.10) aldehitlerin sentezinde kullanılabilir, örneğin.



(a) $\text{CH}_3\text{OCH}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ bileşiğini nasıl hazırladınız? (b) İkinci tepkimenin aldehiti nasıl oluşturduğunu bir mekanizma ile gösteriniz.

(c) Sikloheksanondan -CHO bileşiğinin hazırlanmasında bu yöntemi nasıl kullanırdınız?

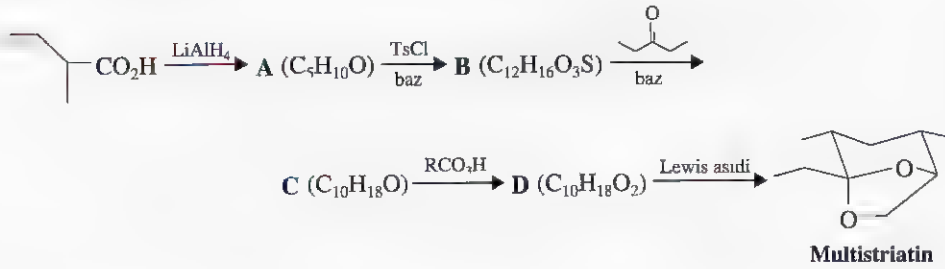
- 17.41** α -Hidrojeni içermeyen aldehitler, derişik baz ile etkileştirildiğinde **Cannizzaro tepkimesi** olarak anılan bir moleküller arası yükseltgenme-indirgenmeye uğrarlar. Buna bir örnek, benzaldehitin aşağıdaki tepkimesidir.



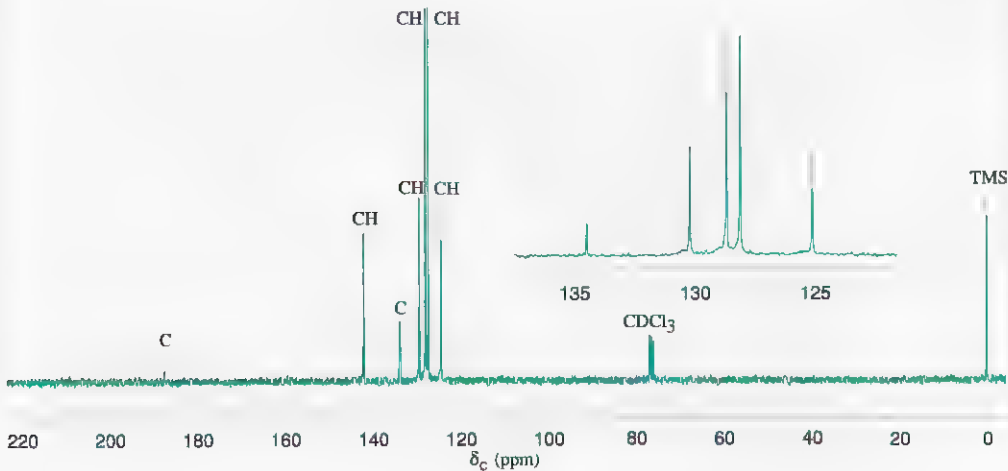
(a) Tepkime D_2O içerisinde yapılırsa, ayrılan benzil alkol, karbon atomuna bağlı döteryum içermez. Ürün $C_6H_5CH_2OD$ 'dir. Bu sonuç tepkime mekanizması açısından size ne ifade ediyor? (b) $(CH_3)_2CHCHO$ ve $Ba(OH)_2/H_2O$ kapalı bir tüpte ısıtılırsa tepkimede yalnız $(CH_3)_2CHCH_2OH$ ve $[(CH_3)_2CHCO_2]_2Ba$ oluşur. Aldol tepkimesinden beklenenler yerine bu ürünlerin oluşumunu nasıl açıklarsınız?

17.42 Asetaldehitin aldol tepkimesi D_2O içerisinde yapılırsa, tepkimeye girmemiş aldehitin metil grubunda döteryum bulunmaz. Fakat, asetonun aldol tepkimesinde, tepkimeye girmemiş asetonun metil grubuna döteryum bağlanmıştır. Bu farklı davranışı açıklayınız.

17.43 Aşağıda, karaağaç kabuk böceğinin feromonu olan multistriatinin (bkz. Problem 16.46) sentezi görülmektedir. **A**, **B**, **C** ve **D** bileşiklerinin yapılarını yazınız.

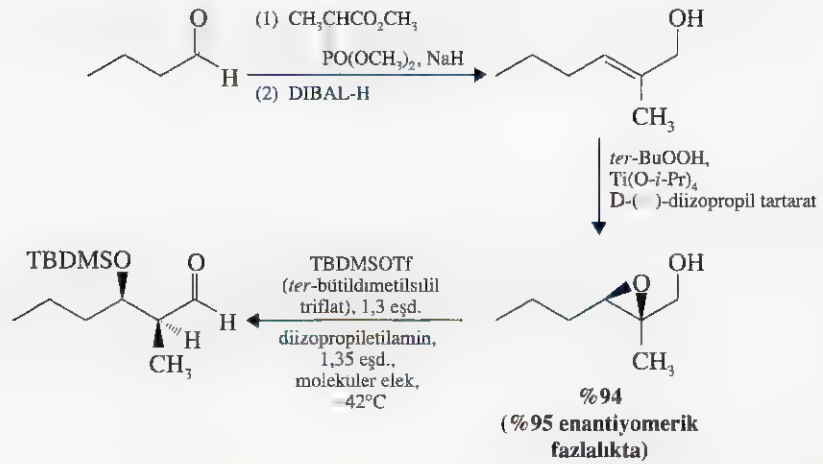


17.44 Aseton 2 eşdeğer mol benzaldehit ile etonollü KOH varlığında tepkimeye girerse **X** bileşiği meydana gelir. **X**'in ^{13}C NMR spektrumu Şekil 17.2'de verilmiştir. **X** bileşiği için bir yapı öneriniz.



Şekil 17.2 **X** bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu (Problem 17.44). DEPT ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen bilgiler piklerin üstünde verilmektedir.

***17.45** Aldol tepkimesi olmamasına karşın, aldol katılma ürünlerinin enantiyoözüğü oluşumuyla sonuçlanan, Derin C. D'Amico ve Michael E. Jung (UCLA) tarafından geliştirilen bir tepkimenin basamaklarına bir örnek aşağıda verilmiştir. Basamaklar, Horner–Wadsworth–Emmons tepkimesi (Alt bölüm 16.10), Sharpless asimetrik epoksitleme (Alt bölüm 11.17), ve sonunda aldol tipi ürünler veren özel çevrilmeler içerir. Gösterilen deney şartlarında, epoksi alkolün çevrilerek aldol ürünleri oluşturmaları için bir mekanizma öneriniz. [*İpucu:* Çevrilme, önce epoksi alkolden bir trialkilsilil eterin ayrı bir tepkimeyle hazırlanması ve sonra, oluşan silil eterin bir Lewis asit katalizörü (örneğin BF_3) ile etkileştirilmesiyle de gerçekleştirilebilir.]

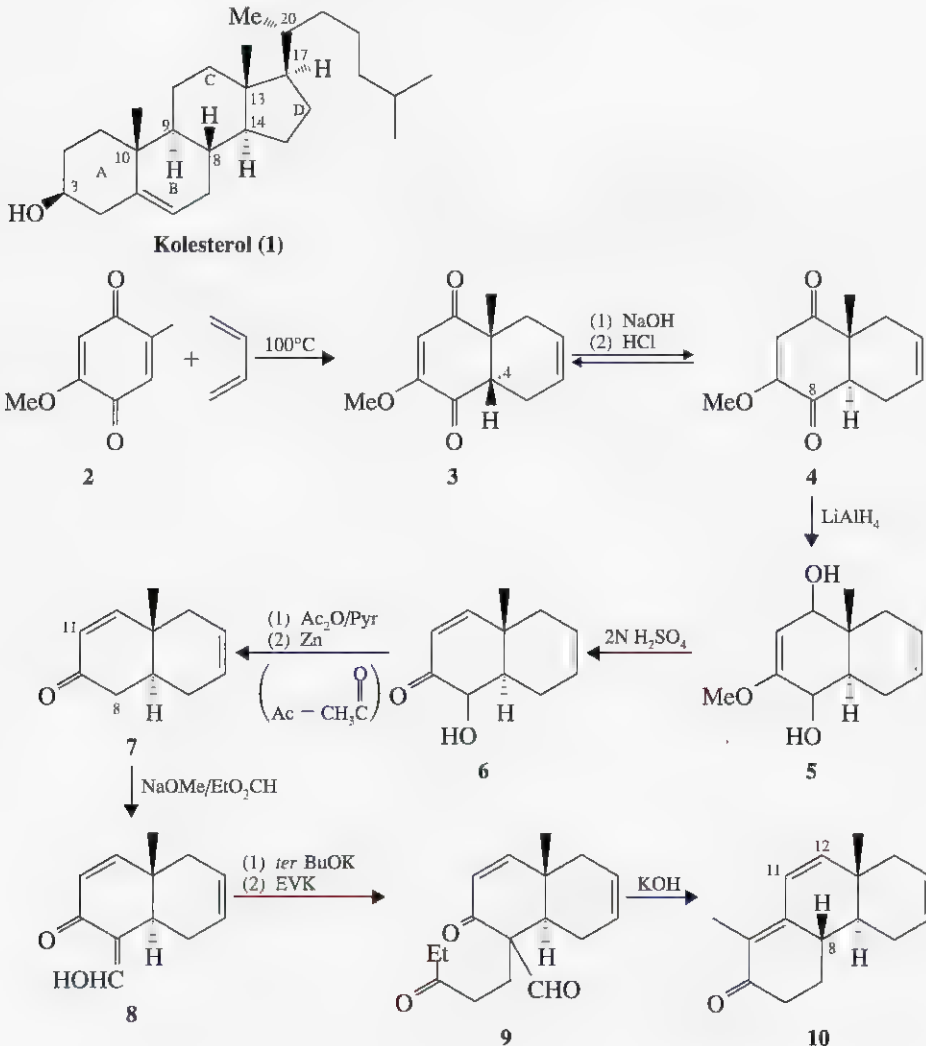


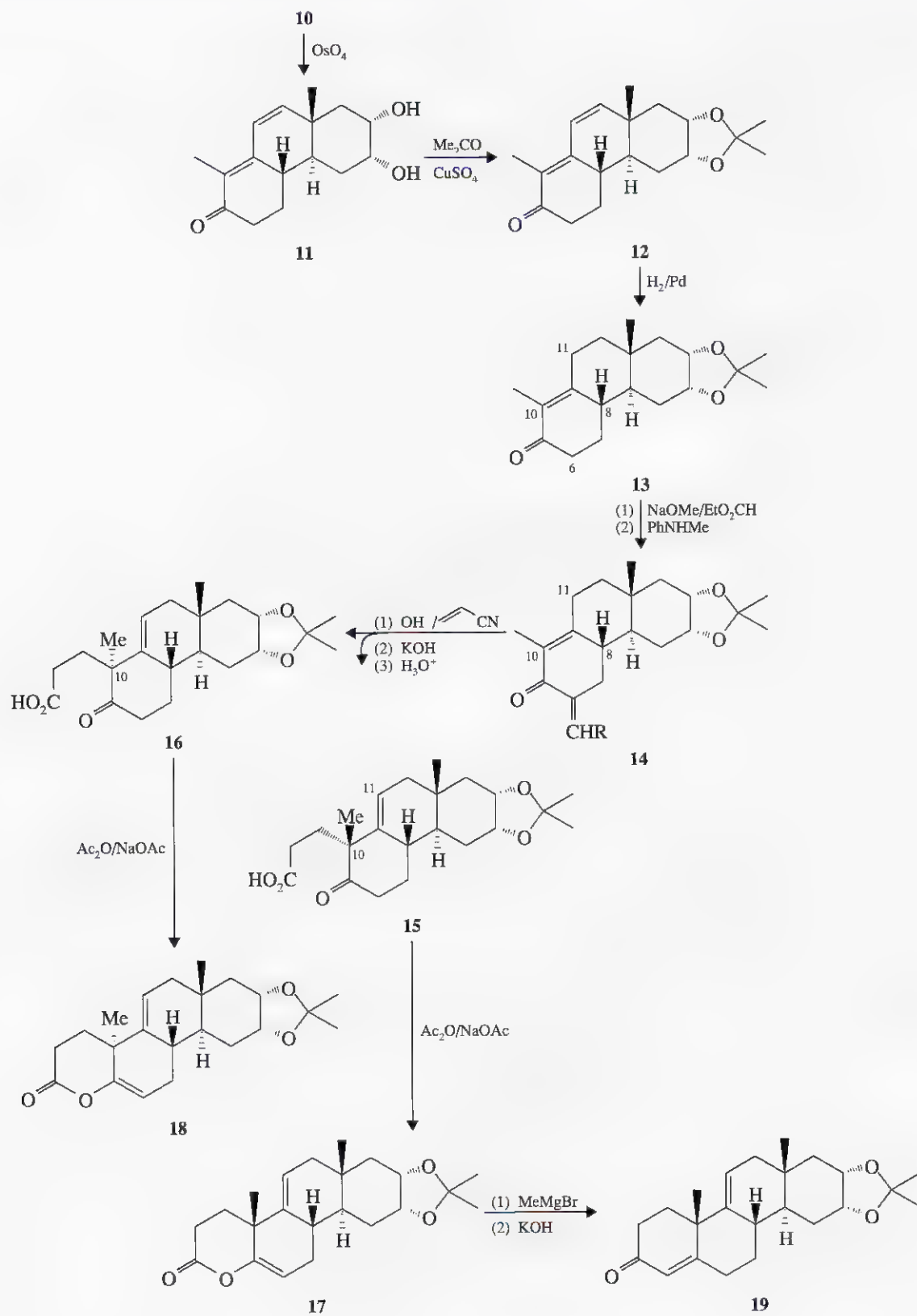
ÖĞRENME GRUBU PROBLEMLERİ

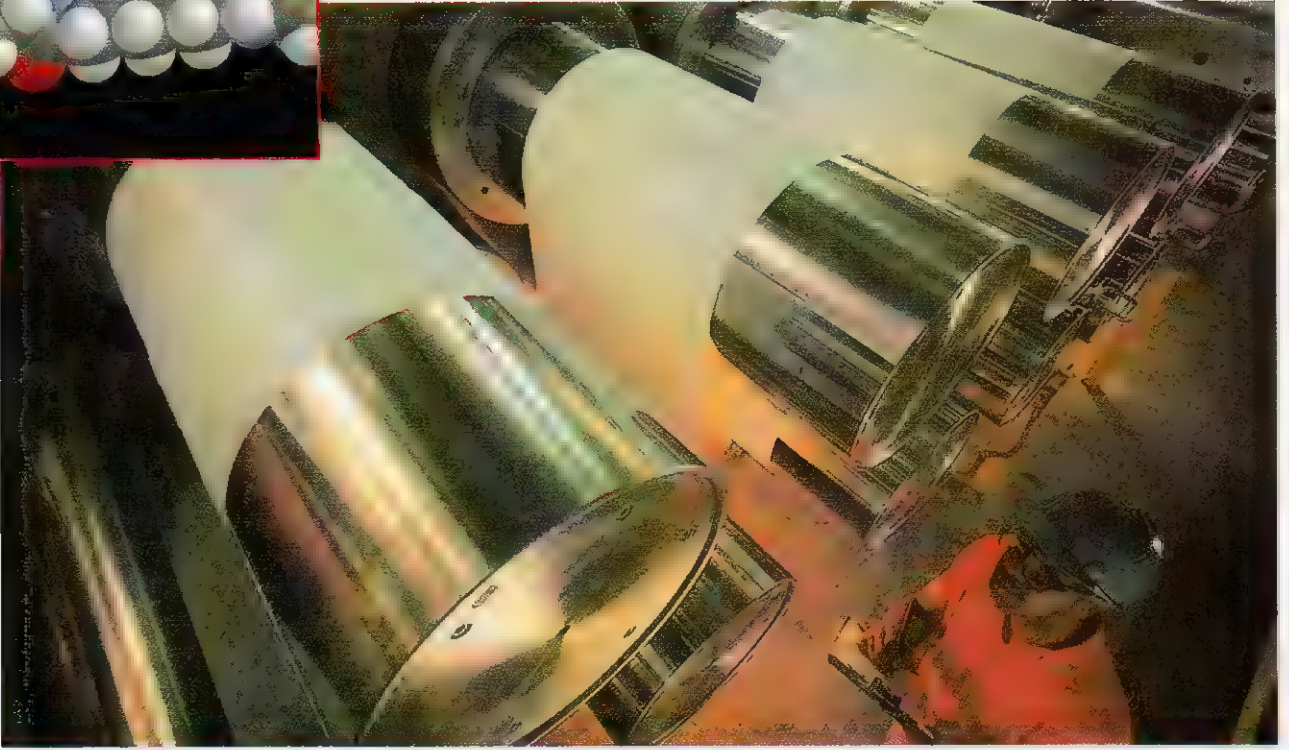
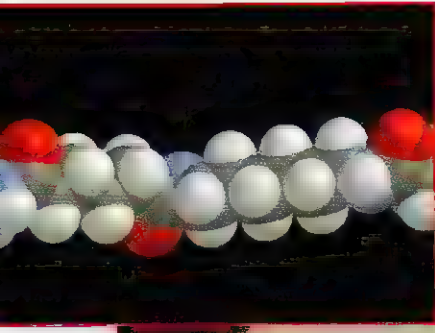
Steroidler, doğal bileşiklerin ve ilaç bileşiklerinin çok önemli bir sınıfıdır. Steroitlere yönlendirilmiş sentetik çabalar yıllardır yürümekte ve önemli bir araştırma alanı olmaya devam etmektedir. R. B. Woodward (Harvard Üniversitesi, 1965 yılı Kimya Nobel Ödülünü almıştır) ve çalışma arkadaşları tarafından kolesterol ve kortizon sentezleri, steroid sentezindeki gelişmeleri temsil eder. Woodward'un kolesterol sentezinden seçilmiş tepkimeler aşağıdadır. Bu sentez, karbonil kimyası ve daha önce incelediğimiz diğer tepkime örnekleri bakımından zengindir.

- 2'den 3'e geçişte olan tepkimenin türünü adlandırınız. Her bir reaktantı, tepkimedeki rolü bakımından sınıflandırınız.
- 3'ten 4'e geçişte oluşan tepkime için bir mekanizma yazınız. Bu tepkime hem asit hem de bazik ortamda meydana gelebilir.
- 5'ten 6'ya geçişte olan tepkime; enol eteri, hidrolizle ve su ayrılmasıyla bir enona çevirir. Bu süreç için bir mekanizma yazınız.
- 7'den 8'e giden tepkime için bir mekanizma yazınız (anlaşılması için EtO_2CH 'nin diğer yazılışları HCO_2Et , etil formate ve etil metanoattır). 8 yapısı niçin enol yapısındadır? Açıklayınız.
- 8'den 9'a giden tepkimenin adı nedir? Bu tepkime için bir mekanizma yazınız. [EVK (etil vinil keton) 4-penten-3-on için yaygın kısaltmadır.]

- (f) 9'dan 10'a giden tepkime türünün adı nedir? Bu tepkime için bir mekanizma yazınız.
- (g) Çalıştığımız 10'dan 11 ve 11'den 12'nin oluşum tepkimelerini not ediniz. 12'de hangi forksiyonel grup oluşur?
- (h) 14 ile 15/16 arasındaki tepkimenin 1. basamağı için bir mekanizma yazınız. Bu basamağın ilk ürünü bir nitril grubuna sahiptir, 15 ve 16'da ise karboksilik asit. Bölüm 18'de nitrilin karboksilik aside nasıl dönüştürüleceğini öğreneceğiz. Niçin 15 ve 16'nın bir karışımı oluşmuştur?
- (i) 17 ile 19 arasındaki basamakların toplamını açıklayan bir mekanizma yazınız.
- (j) 20'den 21'in oluşum tepkimesinin türünü isimlendiriniz ve bir mekanizma yazınız.
- (k) 24'ten 25'e geçiş arasında hangi tepkime meydana gelir? Neden alkol karbonunda bir konfigürasyon karışımı ortaya çıkar? Açıklayınız.
- (l) 27'den hemen önce gösterilen ketonun, 27'ye dönüşüm tepkimesi için bir mekanizma yazınız. (pyr kısaltması bir baz olan piridin içindir.)







Karboksilik Asitler ve Türevleri. Açıl Karbonunda Nükleofilik Katılma-Ayrılma

Bir Genel Bağ

Poliesterler, naylon ve bir çok biyolojik molekül, sentezleri sırasında genel bir bağ oluşumunu paylaşırlar. Bu süreç açıl transferi olarak adlandırılır ve karbonil grubunda nükleofilik katılma ve ayrılmayla bir bağın oluşumunu içerir. Açıl transfer tepkimeleri; proteinlerin, yağların, steroidlerin başlangıç maddelerinin ve diğer moleküllerin biyosentezlerini yaparken ve enerji ve biyosentetik ham maddeler üretmek için yiyecek moleküllerini parçalarken, vücudumuzda, günün her anında meydana gelmektedir. Bu tepkime endüstride de sıkça kullanılmaktadır. Bu tepkimeler sonucu her yıl yaklaşık 1,4 milyon ton naylon ve 1,8 milyon ton plastik üretilmektedir. Yukarıdaki fotoğraf naylon iplik sürecini, sol üst baştaki resim ise naylon 6,6 polimerinin bir kesitinin moleküler grafiğini göstermektedir.

Açıl transfer tepkimelerinde yer alan tüm fonksiyonel gruplar karboksilik asitlerle ilişkilidir. Bunlar; açıl klorürler, anhidritler, esterler, amitler, tiyoesterler, karboksilik asitlerin kendileri ve bu bölümde inceleyeceğimiz diğer grupları içerirler. Özel konu B'de naylon ve Mylar gibi polimerlerin sentezinde, açıl transfer tepkimelerinin nasıl kullanıldığını göreceğiz. Özel konu D'de açıl transfer tepkimeleriyle elde edilen biyolojik moleküller ve yağ asitlerinin biyosentezini de inceleyeceğiz. Açıl transfer tepkimelerinde birçok fonksiyonel grup yer almasına rağmen, bunların elde edilmelerindeki tepkime mekanizmalarının genel olması kolay anlaşılmasını sağlar.

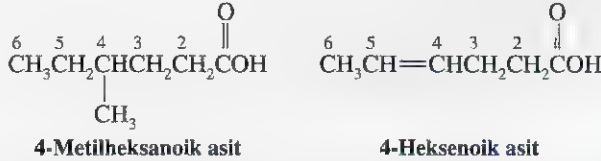
18.1 GİRİŞ

Karboksil grubu —COOH ($\text{—CO}_2\text{H}$ veya —COOH olarak kısaltılır), kimyada ve biyokimyada en çok rastlanan fonksiyonel gruplardan biridir. Karboksilik asitlerin kendileri kadar Çizelge 18.1'de verilen **açıl bileşikleri** veya **karboksilik asit türevleri** de önemlidir.

18.2 ADLANDIRMA VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

18.2A Karboksilik Asitler

IUPAC adlandırmasında karboksilik asitler, asitteki en uzun zincire karşılık gelen alkanın adının sonuna *-oik asit* son eki getirilmesiyle adlandırılır. Karboksil karbon atomuna 1 numara verilir. Aşağıdaki örneklerde bunun nasıl yapıldığı gösterilmektedir.



4-Metilheksanoik asit

4-Heksenoik asit

Birçok karboksilik asidin elde edildiği doğal kaynağına göre Latin veya Yunan kelimelerinden türetilmiş yaygın adları vardır (Çizelge 18.2). Metanoik asit formik asit olarak adlandırılır (Latince: *formica*, karınca). Etanoik asit asetik asit olarak adlandırılır (Latince: *asetum*, sirke). Bütnanoik asit bozulmuş tereyağının kokmasına neden olan bir maddedir ve yaygın adı bütirik asittir. (Latince: *butyrum*, tereyağı). Pentanoik asit yıllık bir bitki olan valeranda (kediotu) bulunduğuundan valerik asit olarak adlandırılır. Heksanoik asit keçilerin kokmasına neden olan bir maddedir ve özel adı kaproik asittir.

Çizelge 18.1 Karboksilik Asit Türevleri

Yapısı	Adı	Yapısı	Adı
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \end{array}$	Açıl (veya asit) klorür	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Amit
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{R} \end{array}$	Asit anhidrit	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NHR}' \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O}-\text{R}' \end{array}$	Ester	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{NR}'\text{R}'' \end{array}$	
$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}\equiv\text{N} \end{array}$	Nitril		

18.1 Giriş

18.2 Adlandırma ve

Fiziksel Özellikleri

18.3 Karboksilik

Asitlerin Sentezi

18.4 Açıl Karbonunda

Nükleofik Katılma

Ayrılma

18.5 Açıl Klorürler

18.6 Karboksilik Asit

Anhidritleri

18.7 Esterler

18.8 Amitler

18.9 α -Halo Asitler:

Hell-Volhard-Zelinski

Tepkimesi

18.10 Karbonik Asit

Türevleri

18.11 Karboksilik



Asitlerin

Dekarboksilasyonu

18.12 Açıl Bileşikleri İçin

Kimyasal Denemeler

Çizelge 18.2 Karboksilik Asit

Yapısı	Sütematik Adı	Yaygın Adı	en (°C)	kn (°C)	Suda Çözünürlük (g 100 mL ⁻¹ H ₂ O)	pK _a
					25°C	
HCO ₂ H	Metanoik asit	Formik asit	8	100,5	∞	3,75
CH ₃ CO ₂ H	Etanoik asit	Asetik asit	16,6	118	∞	4,76
CH ₃ CH ₂ CO ₂ H	Propanoik asit	Propiyonik asit	-21	141	∞	4,87
CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ H	Bütanoik asit	Bütirik asit	-6	164	∞	4,81
CH ₃ (CH ₂) ₃ CO ₂ H	Pentanoik asit	Valerik asit	-34	187	4,97	4,82
CH ₃ (CH ₂) ₄ CO ₂ H	Heksanoik asit	Kaproik asit	3	205	1,08	4,84
CH ₃ (CH ₂) ₅ CO ₂ H	Oktanoik asit	Kaprilik asit	16	239	0,07	4,89
CH ₃ (CH ₂) ₆ CO ₂ H	Dekanoik asit	Kaprik asit	31	269	0,015	4,84
CH ₃ (CH ₂) ₈ CO ₂ H	Dodekanoik asit	Laurik asit	44	179 ¹⁸	0,006	5,30
CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO ₂ H	Tetradekanoik asit	Miristik asit	59	200 ²⁰	0,002	
CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO ₂ H	Heksaadokanoik asit	Palmitik asit	63	219 ¹⁷	0,0007	6,46
CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO ₂ H	Oktadekanoik asit	Searik asit	70	383	0,0003	
CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO ₂ H						
CH ₂ ClCO ₂ H	Kloroetanoik asit	Kloroasetik asit	63	189	İyi çözünür	2,86
CHCl ₂ CO ₂ H	Dikloroetanoik asit	Dikloroasetik asit	10,8	192	İyi çözünür	1,48
CCl ₃ CO ₂ H	Trikloroetanoik asit	Trikloroasetik asit	56,3	198	İyi çözünür	0,70
CH ₃ CHClCO ₂ H	2 Kloroetanoik asit	α Kloropropiyonik asit		186	Çözünür	2,83
CH ₂ CHClCH ₂ CO ₂ H	3-Kloropropanoik asit	β-Kloropropiyonik asit	61	204	Çözünür	3,98
C ₆ H ₅ CO ₂ H	Benzoik asit	Benzoik asit	122	250	0,34	4,19
p-CH ₃ C ₆ H ₄ CO ₂ H	4-Metilbenzoik asit	p-Toluik asit	180	275	0,03	4,36
p-ClC ₆ H ₄ CO ₂ H	4-Klorobenzoik asit	p-Klorobenzoik asit	242		0,009	3,98
p-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	4-Nitrobenzoik asit	p-Nitrobenzoik asit	242		0,03	3,41
CO ₂ H	1-Naftoik asit	α-Naftoik asit	160	300	Çözünmez	3,70
						
	2-Naftoik asit	β-Naftoik asit	185	>300	Çözünmez	4,17

(Latince: *caper*, keçi). Oktadekanoik asitin yaygın adı stearik asittir ve adı Yunanca bir kelime olan *stear*'dan (mum yağı) gelir.

Bu özel adların bir çoğu uzun yıllardan beri bilinmektedir ve hatta bunların bir çoğu daha çok uzun zaman kullanılacak gibi görünüyor. Bundan dolayı bu isimleri bilmek gerekir. Bu kitapta metanoik asit, formik asit; etanoik asit ise asetik asit olarak adlandırılacaktır. Bununla beraber diğer durumlarda genellikle IUPAC sistematik veya türetme adları kullanılacaktır.

Karboksilik asitler polar maddelerdir. Bu tür moleküller birbirleriyle ve suyla kuvvetli hidrojen bağları oluştururlar. Bunun sonucunda, karboksilik asitler oldukça yüksek kaynama noktasına sahiptirler ve düşük molekül kütlesine sahip karboksilik asitler suda önemli ölçüde çözünürler. İlk dört karboksilik asit (Çizelge 18.8) her oranda su ile karışır. Karbon zinciri arttıkça sudaki çözünürlük azalır.

18.2B Karboksilik Asit Tuzları

Karboksilik asit tuzları her iki adlandırma sisteminde de (yaygın ve sistematik adlandırma) asit kelimesinin sonundaki *-ik asit* eki kaldırılıp *-at* eki getirilerek adlandırılır. Böylece CH₃CO₂Na, sodyum asetat veya sodyum etanoattır.

Birçok karboksilik asitin sodyum ve potasyum tuzları su içerisinde hemen çözünür. Bu durum karboksilik asitlerin uzun zincirli olmalarında da geçerlidir. Uzun zincirli karboksilik asitlerin sodyum ve potasyum tuzları sabunların temel bileşenleridir (bkz. Altbölüm 23.2C).

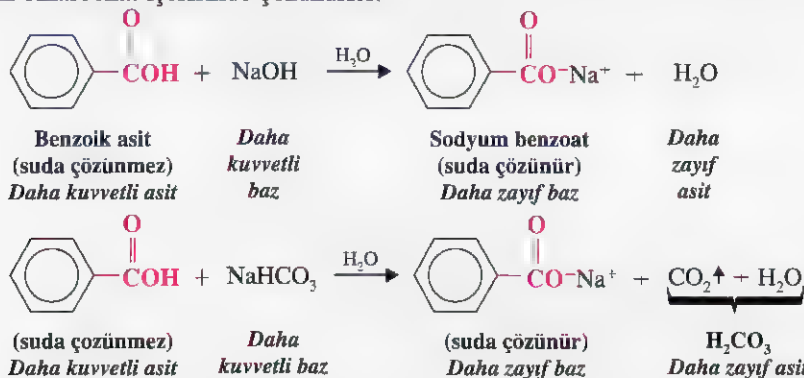
Aşağıdaki her bir maddenin adını IUPAC sistematik adlandırmasına göre yazınız: **Problem 18.1**

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (b) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (e) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (c) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na}$

Bir deneyde asetik asitin buhar fazındaki (kaynama noktasının hemen üstünde) molekül kütlesinin yaklaşık olarak 120 olduğu bulunmuştur. Bu deneysel değerle yaklaşık 60 olan gerçek değer arasındaki farklılığı açıklayınız. **Problem 18.2**

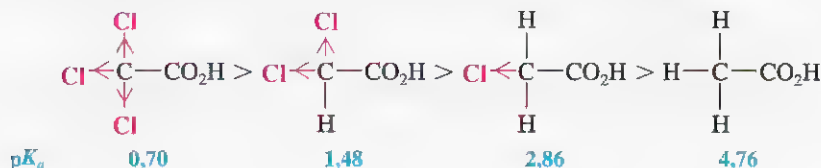
18.2C Karboksilik Asitlerin Asitlikleri

Süstitüe olmamış karboksilik asitlerin çoğunun K_a değerleri (Çizelge 18.2 de görüldüğü gibi) $10^{-4} - 10^{-5}$ ($\text{p}K_a = 4-5$) arasındadır. Suyun $\text{p}K_a$ 'sı yaklaşık 16, H_2CO_3 'ün ise $\text{p}K_a$ 'sı yaklaşık 7'dir. Bu bağıl asitlikler karboksilik asitlerin, sodyum hidroksit ve sodyum bikarbonatın sulu çözeltileriyle kolayca tepkimeye girerek çözünür sodyum tuzlarını oluşturacağını belirtir. Böylece çözünürlük denemelerini kullanabiliriz ve suda çözünmeyen fenollerden (Bölüm 21) ve alkollerden suda çözünmeyen karboksilik asitleri ayırabiliriz. Suda çözünmeyen karboksilik asitler sulu sodyum hidroksit veya sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünürler.



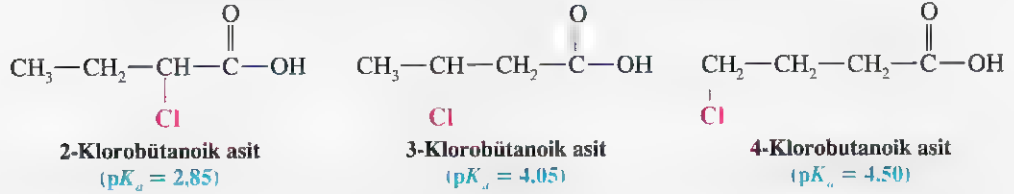
Suda çözünmeyen fenoller (Altbölüm 21.5) sulu sodyum hidroksit içerisinde çözünürler (bazı nitrofenoller hariç) fakat sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünmezler. Suda çözünmeyen alkoller sulu sodyum hidroksit veya sodyum bikarbonat çözeltilerinde çözünmezler.

Çizelge 18.2'de görüldüğü gibi elektron çeken grupları bulunan karboksilik asitler, süstitüe olmamış asitlerden daha kuvvetlidirler. Örneğin kloroasetik asitlerin asitlik sırası kuvvetliden zayıfa doğru aşağıda verilmiştir:



Çözünürlük denemeleri, bilinmeyen bileşiklerin sınıflandırılmasında hızlı ve yararlı bir yoldur.

Alt bölüm 3.5B ve 3.7B’de gördüğümüz gibi, elektron çekici grupların bu asitlik kuvvetlendirici etkileri, indüktif etkilerinin ve entropi etkilerinin birleşmesinden kaynaklanır. İndüktif etki, kovalent bağlarda ileriye doğru etkili şekilde iletilemediğinden asitlik kuvveti, elektron çeken grup ve karboksil grubu arasındaki mesafe azaldıkça artar. Aşağıdaki klorobütanoik asitlerin en kuvvetlisi 2-klorobütanoik asittir.



Problem 18.3 ➤ Aşağıdaki her bir asit çiftinden hangisi daha kuvvetlidir?

- (a) $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_2\text{FCO}_2\text{H}$
 (b) $\text{CH}_2\text{FCO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H}$
 (c) $\text{CH}_2\text{ClCO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_2\text{BrCO}_2\text{H}$
 (d) $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_3\text{CHFCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (e) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHFCO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_3\text{CHFCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
 (f) $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}_2\text{H}$
 (g) $\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$ veya $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$

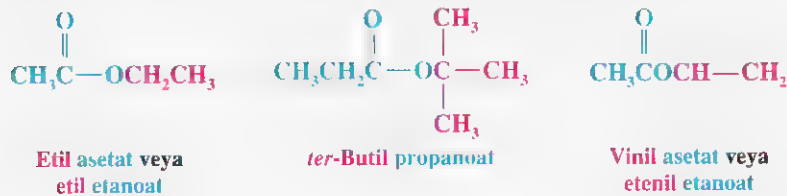
18.2D Dikarboksilik Asitler

Dikarboksilik asitler IUPAC sistemine göre **alkandioik asitler** olarak adlandırılırlar. Birçok basit dikarboksilik asidin yaygın isimleri vardır (Çizelge 18.3) ve genellikle bu adları kullanılır.

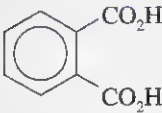
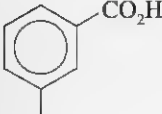
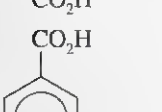
Problem 18.4 ➤ Aşağıdaki gerçekler için bir açıklama getiriniz. (a) Dikarboksilik asitlerin hepsinin $\text{p}K_1$ değerleri aynı sayıda karbon atomu içeren monokarboksilik asitlerin $\text{p}K_a$ değerlerinden daha küçüktür. (b) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ türü dikarboksilik asitlerini $\text{p}K_1$ ve $\text{p}K_2$ değerleri arasındaki fark n arttıkça azalır.

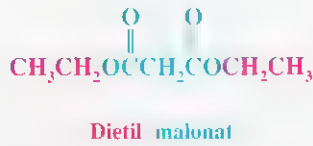
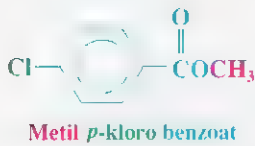
18.2E Esterler

Esterlerin adı alkollerin (**il** son ekli) ve asitlerin (**-at** veya **-oat** son ekli) isimlerinden türetilir. Bu adlandırmada ismin alkolden türetilen kısmı önce gelir.



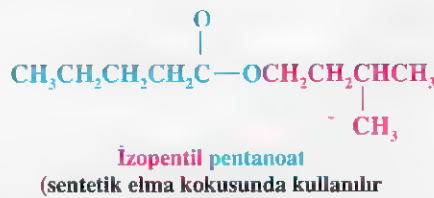
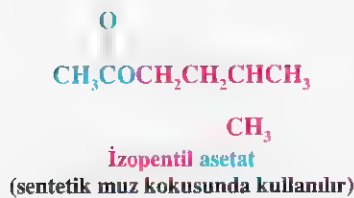
Çizelge 18.3 Dikarboksilik Asitler

Yapısı	Yaygın Adı	en (°C)	pK _a (25°C'da)	
			pK ₁	pK ₂
HO ₂ C—CO ₂ H	Oksalik asit	189 boz.	1,2	4,2
HO ₂ CCH ₂ CO ₂ H	Malonik asit	136	2,9	5,7
HO ₂ C(CH ₂) ₂ CO ₂ H	Süksinik asit	187	4,2	5,6
HO ₂ C(CH ₂) ₃ CO ₂ H	Glutarik asit	98	4,3	5,4
HO ₂ C(CH ₂) ₄ CO ₂ H	Adipik asit	153	4,4	5,6
<i>cis</i> -HO ₂ C—CH=CH—CO ₂ H	Maleik asit	131	1,9	6,1
<i>trans</i> -HO ₂ C—CH=CH—CO ₂ H	Fumarik asit	287	3,0	4,4
	İtalik asit	206–208 boz.	2,9	5,4
				
	İzoftalik asit	345–348	3,5	4,6
	Tereftalik asit	Süblimleşir	3,5	4,8



Esterler polar maddelerdir, fakat, oksijen atomlarına bağlı hidrojenleri olmadığı için kendi molekülleri arasında hidrojen bağı oluşturmazlar. Bunun sonucu olarak esterlerin kaynama noktaları aynı molekül kütleli asitler ve alkollere göre daha düşüktür. Esterlerin kaynama noktaları (Çizelge 18.4) aynı molekül kütleli aldehitlerin ve ketonların kaynama noktaları kadardır.

Molekül kütlesi düşük olan asitlerde olduğu gibi, esterler güzel kokuludurlar. Bu kokuları, bazı meyvelerin kokusuna benzer ve sentetik çeşni maddesi üretimi için kullanılırlar.

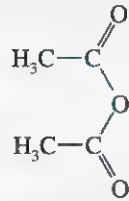


Çizelge 18.4 Karboksilik Esterler

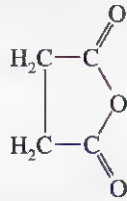
Adı	Yapısı	en (°C)	kn (°C)	Suda çözünürlük (g 100mL-1, 20°C)
Metil format	HCO_2CH_3	-99	31,5	Çok çözünür
Etil format	$\text{HCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-79	54	Çözünür
Metil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$	-99	57	24,4
Etil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-82	77	7,39 (25°C)
Propil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-93	102	1,89
Bütıl asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	-74	125	1,0 (22°C)
Etil propanoat	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-73	99	1,75
Etil büütanoat	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-93	120	0,51
Etil pentanoat	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-91	145	0,22
Etil heksanoat	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-68	168	0,063
Metil benzoat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$	-12	199	0,15
Etil benzoat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	-35	213	0,08
Fenil asetat	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$		196	Az çözünür
Metil salisilat	<i>o</i> - $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	-9	223	0,74 (30°C)

18.2F Karboksilik Anhidritler

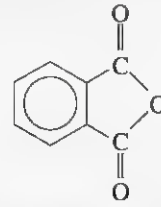
Birçok anhidrit, karboksilik asitlerin sonundaki **asit** kelimesinin düşürülüp **anhidrit** kelimesinin eklenmesiyle adlandırılır.



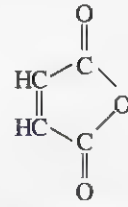
Asetik anhidrit
(etanoik anhidrit)
en -73°C



Süksinik anhidrit
en 121°C



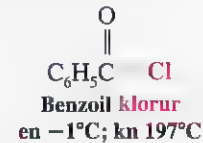
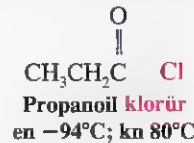
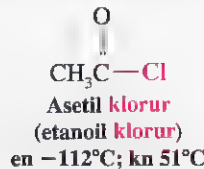
Ftalik anhidrit
en 131°C



Maleik anhidrit
en 53°C

18.2G Açıl Klorürler

Açıl klorürlere **asit klorürler** de denir. Asit isminin sonundaki **-ik asit** kelimesinin düşürülüp **-il klorür** kelimesinin eklenmesiyle adlandırılırlar. Örneğin;

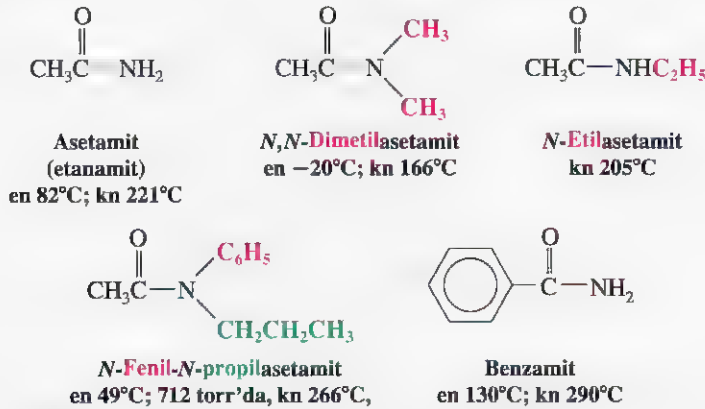


Açıl klorürler ve karboksilik anhidritler, karşılaştırılabilir molekül kütleli esterlerle aynı aralıkta kaynama noktasına sahiptirler.

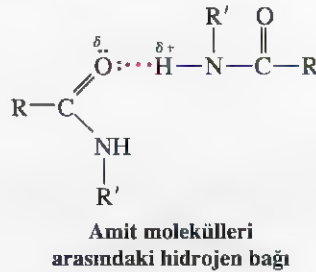
18.2H Amitler

Azot atomu üzerinde süstitüe gruplar bulundurmayan amitler, asidin yaygın isminin sonundaki **-ik asit** (veya sistematik adındaki **-oik asit**) son ekinin düşürülerek **amit**

kelimesinin eklenmesiyle adlandırılırlar. Amitlerin azot atomu üzerindeki alkil grubları, süstitüent olarak adlandırılır ve süstitüent adına *-N* veya *N,N*-, ön eki ilave edilir. Örneğin;

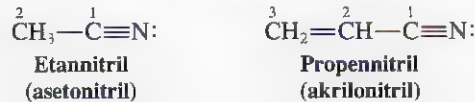


Azot atomu üzerinde bir süstitüenti olan (veya olmayan) amit molekülüleri birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları yapabilirler ve bunun sonucu olarak bu tür amitler yüksek erime ve kaynama noktalarına sahiptirler. *N,N*-disüstitüe amit molekülüleri ise birbirleriyle kuvvetli hidrojen bağları oluşturmazlar; bu nedenle daha düşük erime ve kaynama noktalarına sahiptirler.



18.21 Nitriller

Karboksilik asitler nitrillere ve nitriller de karboksilik asitlere dönüştürebilirler. IUPAC adlandırmasında, halkalı olmayan nitriller, karşılık gelen hidrokarbon isminin sonuna *-nitril* son eki getirilerek adlandırılırlar. $\text{—C}\equiv\text{N}$ grubunun karbon atomuna 1 numara verilir. Diğer fonksiyonel grupları da içeren ek örnekler Altbölüm 2.12'de verilmiştir. CH_3CN için asetonitril, $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ için akrilonitril adları kabul edilen yaygın adlardır.



Aşağıdakilerin yapı formüllerini yazınız.

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------|
| (a) Metil propanoat | (f) Dimetil ftalat |
| (b) Etil <i>p</i> -nitrobenzoat | (g) Dipropil maleat |
| (c) Dimetil malonat | (h) <i>N,N</i> -Dimetilformamit |
| (d) <i>N,N</i> -Dimetilbenzamit | (i) 2-Bromopropanoil bromür |
| (e) Pentannitril | (j) Dietil süksinat |

Problem 18.5



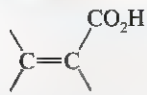
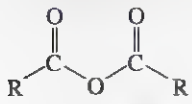
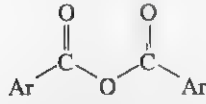
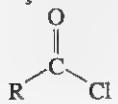
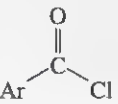
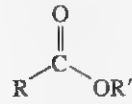
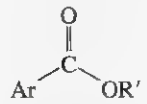



İnfrared Spektroskopisi, açıl bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında oldukça yararlı bir yöntemdir.

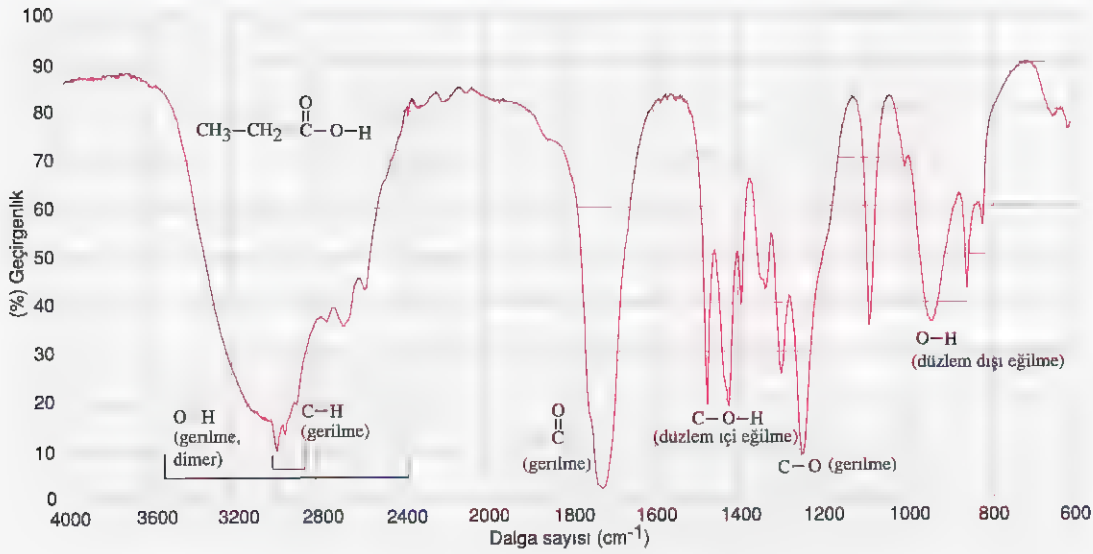
18.2] Açıl Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri

İR Spektrumu İnfrared spektroskopisi karboksilik asit ve türevlerinin tanınmasında oldukça önemlidir. Bu bileşiklerin İR spektrumlarında en önemli pik C=O gerilme bandıdır. Bu pik spektrumun en kuvvetli pikidir. C=O gerilme bandı asitler, esterler ve amitler için farklı frekansta ortaya çıkar ve piklerin yeri, yapıların aydınlatılmasında oldukça yardımcı olur. Çizelge 18.5'te birçok açıl bileşiği için bu piklerin yerleri verilmiştir. Konjugasyonun C=O soğurmasının yerini daha düşük frekansa kaydıracağına dikkat ediniz.

Karboksilik asitlerin hidroksil grupları 2500–3100 cm⁻¹'de O—H gerilme titreşimlerinden ileri gelen geniş bir pik verirler. Amitlerin N—H gerilme bandlarının soğurması ise 3140–3500 cm⁻¹ arasındadır.

Çizelge 18.5 Açıl Bileşiklerinin Karbonil Gerilme Soğurmaları

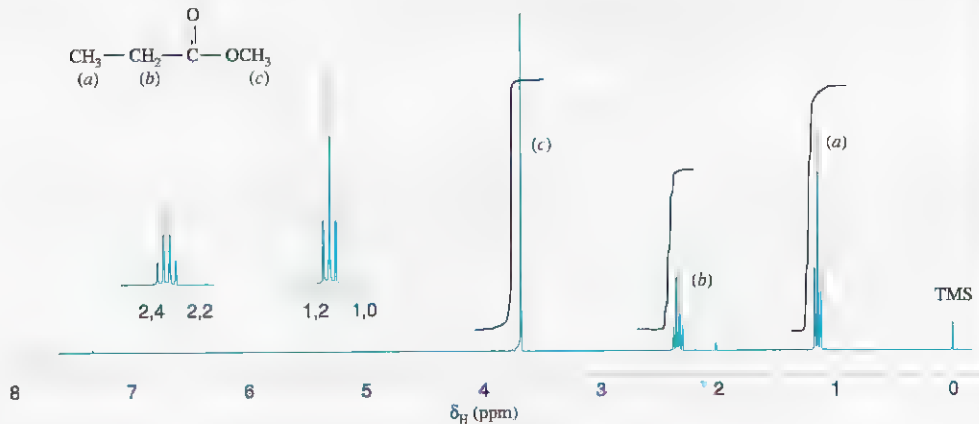
Bileşik Türü	Frekans Aralığı (cm ⁻¹)
Karboksilik Asitler	
R—CO ₂ H	1700–1725
	1690–1715
ArCO ₂ H	1680–1700
Asit Anhidritler	
	1800–1850 ve 1740–1790
	1780–1860 ve 1730–1780
Açıl Klorürler	
 ve 	1780–1850
Esterler	
	1735–1750
	1715–1730
Amitler	
  ve 	1630–1690
Karboksilat Anyonları	
RCO ₂ ⁻	1550–1630
Nitriller	
N—C≡N	Yaklaşık 2250



Şekil 18.1 Propanoik asitin infrared spektrumu.

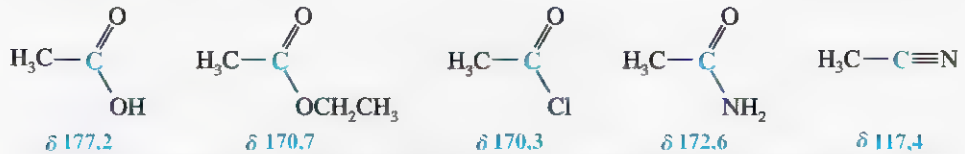
Şekil 18.1'de propanoik asitin kısa notlar ilave edilmiş bir spektrumu görülmektedir. Nitriller, karbon-azot üçlü bağının gerilmesinden kaynaklanan, kendilerine özgü ve şiddetli bir infrared soğurması yaparlar.

¹H NMR Spektrumu Karboksilik asitlerin asidik protonları oldukça perdelenmemiştir ve düşük alanda, δ 10 – 12 bölgesinde soğurma yaparlar. Karboksilik asitlerin α karbonunun protonu ise δ 2,0 – 2,5 aralığında gözlenir. Şekil 18.2 metil propanoat esterinin ¹H NMR spektrumunu göstermektedir. Beklendiği gibi metil grubu yarılmamıştır ve etil grubu normal yarılmaları vermektedir (dörtlü ve üçlü).



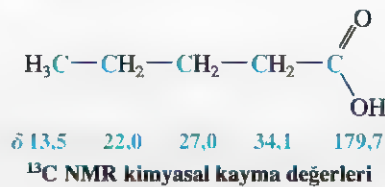
Şekil 18.2 Metil propanoatın 300 MHz ¹H NMR spektrumu. Piklerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

^{13}C NMR Spektrumu Karboksilik asitlerin ve türevlerinin karbonil karbonu düşük alanda, δ 160 – 180 aralığında gözlenir (aşağıdaki örneklere bakınız). Nitril karbonları çok fazla düşük alana kaymazlar ve δ 115 – 120 aralığında soğurma yaparlar. Bununla beraber, karboksilik asit türevlerinin düşük alana kaymaları aldehit ve ketonlarınkı (δ 180 – 220) kadar çok değildir.



Karbonil veya nitril karbon atomu için ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

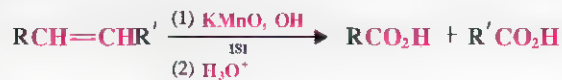
Karboksilik asitler ve türevlerindeki alkil gruplarının karbon atomlarının ^{13}C kimyasal kayma değerleri oldukça yukarı alandadır. Pentanoik asitin her bir karbonunun kimyasal kayma değeri aşağıda verilmiştir.



18.3 KARBOKSİLİK ASİTLERİN SENTEZİ

Karboksilik asitlerin hazırlanmasında kullanılan birçok yöntem daha önce anlatılmıştı.

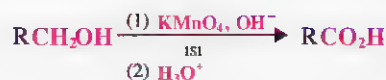
1. **Alkenlerin yükseltgenmesiyle.** Altbölüm 8.11'de gördüğümüz gibi, alkenler, sıcak bazik KMnO_4 ile karboksilik asitlere yükseltgenebilirler.



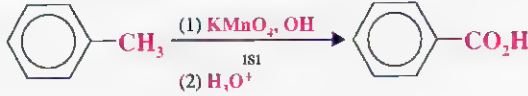
Bundan başka, alkenler, azonlama ile karboksilik asitleri vermek üzere yükseltgenebilirler (Altbölüm 8.11A).



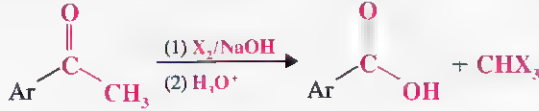
2. **Aldehit ve birincil alkollerin yükseltgenmesiyle.** Aldehitler ılımlı yükseltgeyici reaktiflerle, örneğin $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+\text{OH}^-$ (Altbölüm 16.12) ile yükseltgenerek karboksilik asitleri verebilirler. Birincil alkoller ayrıca KMnO_4 ile yükseltgenebilirler.



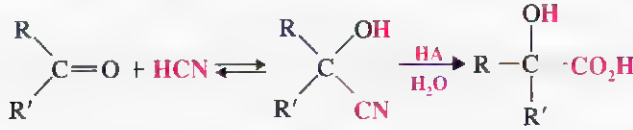
3. **Alkilbenzenlerin yükseltgenmesiyle.** Doğrudan benzen halkasına bağlı birincil ve ikincil alkil grupları (fakat 3° gruplar değil) KMnO_4 ile bir $-\text{CO}_2\text{H}$ grubuna yükseltgenirler (Altbölüm 15.13C).



4. **Metil ketonların yükseltgenmesiyle.** Metil ketonlar haloform tepkimesi sonucu karboksilik asitlere dönüştürülebilirler (Altbölüm 17.3C).



5. **Siyanohidrin ve diğer nitrillerin hidroliziyle.** Altbölüm 16.9'da aldehit ve ketonların **siyanohidrinlere** dönüştürülebileceğini gördük; bunlar α -hidroksi asitlere hidrolizlenebilirler. $-\text{CN}$ grubu, hidroliz sonucu bir $-\text{CO}_2\text{H}$ grubuna çevrilir. Nitril hidrolizinin mekanizması Altbölüm 18.8H'de açıklanmıştır.

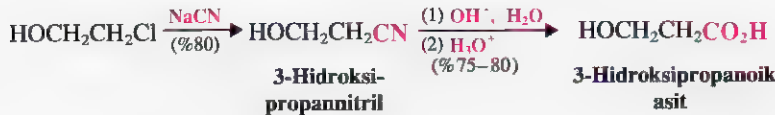


Nitriller aynı zamanda alkil halojenürlerin sodyum siyanür ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesi sonucu elde edilebilirler. Nitrillerin hidrolizi sonucu, çıkış maddesi olarak seçilen alkil halojenürden *bir karbon atomu daha uzun zincirli* karboksilik asitler elde edilir.

Genel Tepkime

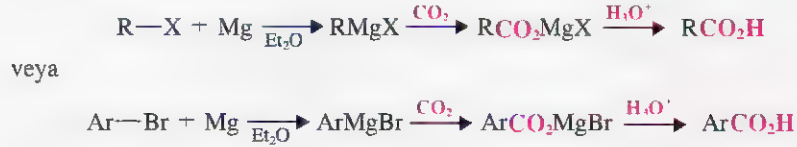


Özel Örnekler

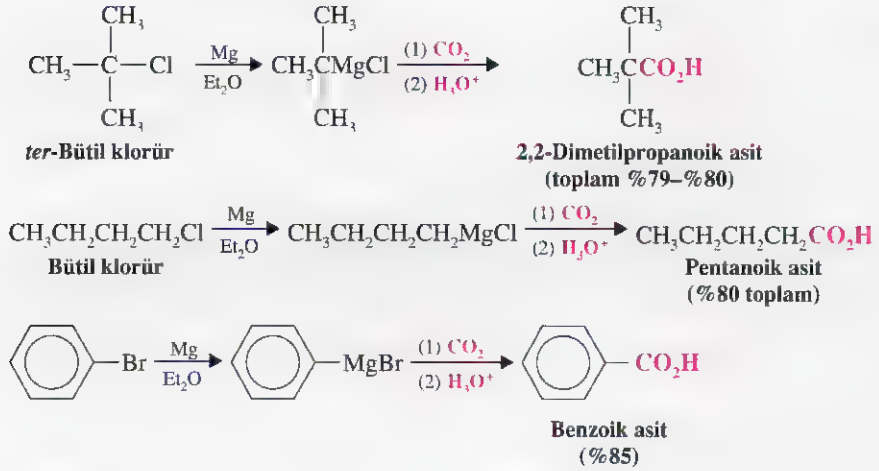


Bu sentetik yöntem, genelde *birincil alkil* halojenürlerin kullanımı ile sınırlıdır. Siyanür iyonu oldukça kuvvetli bazdır ve ikincil ve üçüncül alkil halojenürlerin kullanımı, başlıca, bir nitril (yer değiştirme üzerinden) yerine alken oluşumuna yol açar. Aril halojenürler (orto ve para nitro gruplarına sahip olanlar hariç) sodyum siyanür ile tepkime vermezler.

6. **Grignard reaktiflerinin karbonlanmasıyla.** Grignard reaktifleri karbondioksit ile tepkimeye girerek magnezyum karboksilatları verir. Bunların asitlendirilmeleri sonucu karboksilik asitler oluşur.



Karboksilik asitlerin bu sentezi; birincil, ikincil, üçüncül, alkil, benzil ve açıl halojenürlere, Grignard tepkimesine girebilecek diğer gruplar olmadığı zaman uygulanabilir (bkz. Altbölüm 12.8B).



Problem 18.6 ➤ Aşağıdaki her bir madde benzoik asite nasıl dönüştürülebilir? Gösteriniz.

- (a) Etilbenzen (c) Asetofenon (e) Benzil alkol
(b) Bromobenzen (d) Feniletan (stiren) (f) Benzaldehit

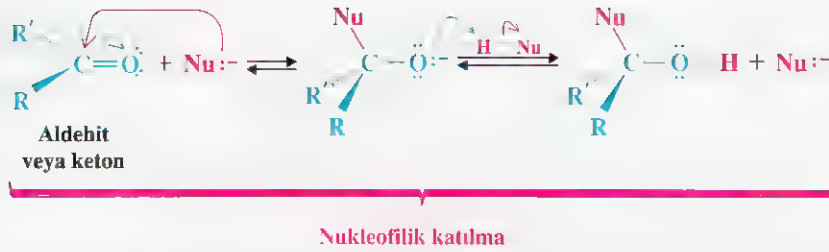
Problem 18.7 ➤ Aşağıdaki her bir karboksilik asidin Grignard sentezi üzerinden nasıl elde edilebileceğini gösteriniz.

- (a) Fenilasetik asit (c) 3-Bütenoik asit (e) Heksanoik asit
(b) 2,2-Dimetilpentanoik asit (d) 4-Metilbenzoik asit

Problem 18.8 ➤ (a) Problem 18.7'deki karboksilik asitlerden hangisi nitril sentezi yardımıyla hazırlanabilir? (b) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ den $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ elde etmek için Grignard veya nitril sentez yöntemlerinden hangisini seçersiniz? Niçin?

18.4 AÇIL KARBONUNDA NÜKLEOFİLİK KATILMA-AYRILMA

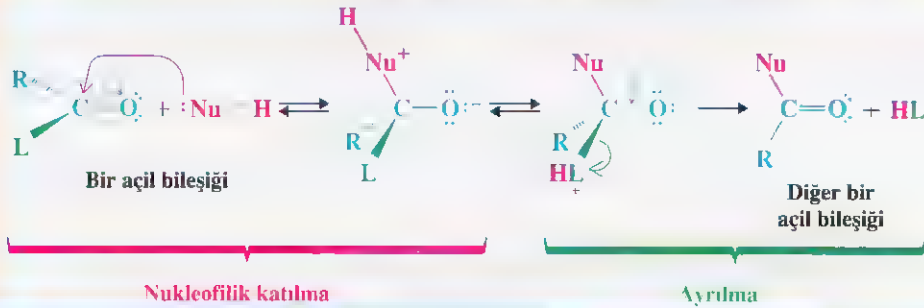
Bölüm 17'de karbonil bileşiklerini anlatırken aldehit ve ketonların kendilerine özgü tepkimelerinin karbon-oksijen ikili bağına nükleofilik katılma tepkimeleri olduğunu görmüştük.



Bu bölümde karboksilik asitler ve türevlerini öğreneceğiz. Bu bileşiklerin genel tepkimeleri **nükleofilik katılma-ayrılma** mekanizmasıyla açıl (karbonil) karbonu üzerinde olur. Karboksilik asitler için aşağıda verilen tepkime mekanizmasıyla sıkça karşılaşacağız.

Tepkime için Bir Mekanizma

Nükleofilik Katılma-Ayrılmayla Oluşan Açıl Transferi



Canlı organizmalarda bu tür birçok tepkime gerçekleşir ve biyokimyacılar bunları **açıl transfer tepkimeleri** olarak adlandıırırlar. Özel konu D'de açıklanan asetil-koenzim A çoğu zaman biyokimyasal açıl transfer reaktifi gibi davranır.

Açıl bileşikler ile nükleofillerin (yer değiştirme) tepkimesi sonucu oluşan ürünler aldehit ve ketonların (katılma) verdiği ürünlerden farklıdır; bu iki tepkime genel bir özelliğe sahiptir. Her iki tepkimenin başlangıç basamağı karbonil karbonuna nükleofilik katılmayı içerir. Her iki grup bileşikte de ilk atağın oluşumunu kolaylaştıran etkiler aynıdır. Bu etkiler, karbonil karbon atomunun sterik bakımdan etkiye çok açık olması ve karbon-oksijen ikili bağında oksijen atomunun elektron çifti barındırmaya yatkın oluşudur.

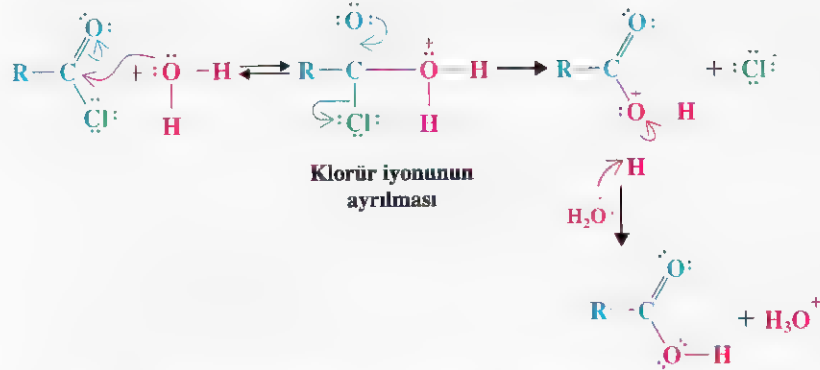
Başlangıçta oluşan nükleofilik ataktan sonra bu iki tepkimede farklılık gözlenir. Genellikle aldehit ve ketonlara katılma sonucu oluşan düzgün dörtyüzlü ara ürüne bir proton katılarak kararlı katılma ürünü oluşur. Buna rağmen açıl bileşiklerinden oluşan ara üründen daima bir ayrılan grup ayrılır. Bu **ayrılma** sonucunda karbon-oksijen ikili bağı yeniden oluşarak yeni bir ürün meydana gelir ve bu ürün **yer değiştirme** ürünüdür. Böylece **açıl yer değiştirme tepkimeleri**, **nükleofilik katılma-ayrılma** mekanizması üzerinden gerçekleşir.

Açıl bileşikler beklediği gibi yer değiştirme tepkimesi verirler, çünkü hepsi de karbonil karbonuna bağlı veya yeterli derecede ayrılma kolaylığı olan (veya protonlanarak iyi ayrılan gruplara dönüşen) gruplara sahiptir. Örneğin; açıl klorürler genellikle **klorür iyonu** kaybederek tepkime verirler. Klorür iyonu çok zayıf bazdır bu nedenle çok iyi ayrılan bir gruptur. Bir açıl klorürün suyla tepkimesi örnek olarak verilebilir.



Bu bölümde birçok tepkime olmasına rağmen açıl transferinin genel mekanizmasını aklınızda tutarsanız bu tepkimelerdeki mekanizmaların ortak yanlarını görebileceksiniz.

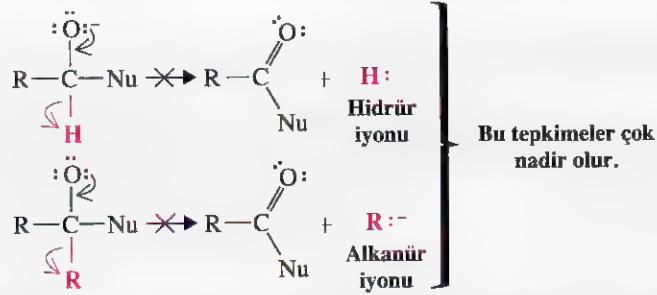
Özel Örnek



Bir asit anhidriti genellikle bir *karboksilat anyonu* veya bir *karboksilik asit* moleküllü (her ikisi de zayıf baz ve iyi ayrılan gruplardır) kaybederek tepkime verir. Asit anhidritlerinin hidroliz mekanizmalarını Altbölüm 18.6B'de ele alacağız.

Daha sonra görüleceği gibi esterler, bir *alkol* moleküllü kaybederek nükleofilik katılma-ayırılma tepkimesi verirler (Altbölüm 18.7B). Asitler bir *su* moleküllü kaybederek (Altbölüm 18.7A) ve amitler bir *amonyak* veya *amin* moleküllü kaybederek tepkimeye girerler (Altbölüm 18.8F). Bu tür tepkimelerden ayrılan bütün moleküller zayıf bazlardır ve yeterli derecede iyi ayrılan gruplardır.

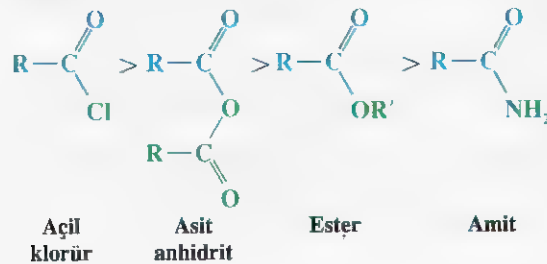
Aldehit ve ketonların nükleofilik katılma-ayırılma tepkimelerinde oluşan düzgün dört-yüzlü ara üründen hidrür (H^-) iyonunun veya alkanür iyonunun (R^-) atılması gerekecektir. Her iki iyon da *oldukça kuvvetli bazdır* ve her ikisi de bu yüzden *çok zayıf ayrılan gruptur*.



[Haloform tepkimesi (Altbölüm 17.3C) alkanür iyonunun ayrılan grup olarak davrandığı nadir tepkimelerinden biridir. Ancak burada ayrılan grup zayıf bazik bir grup olan trihalometil anyonudur.]

18.4A Açıl Bileşiklerinin Bağlı Etkinliği

Bu bölümde incelenen asit türevlerinden nükleofilik katılma-ayırılma tepkimelerinde en etkin olanı açıl klorürler en az etkin olanı ise amitlerdir. Aşağıda açıl bileşiklerinin bağlı etkinlik sırası verilmiştir.



Yukarıdaki yapıdaki yeşil gruplar Altbölüm 18.4'te çerçeve içerisinde verilen tepkime mekanizmasındaki **L** grubunu temsil etmektedir.

Asit türevlerinin genel etkinlik sırası ayrılan grupların bazlık sırası dikkate alınarak açıklanır. Açıl klorürler tepkimeye girdiğinde ayrılan grup *klorür* grubudur. Asit anhidritlerin tepkimesinde ayrılan grup karboksilik asit veya karboksilat iyonudur. Esterlerin tepkimesinde ayrılan grup alkoldür ve amitler tepkimeye girdiğinde ise ayrılan grup amindir (veya amonyak). Bu bazların tümünde, klorür iyonları *en zayıf bazlardır* ve açıl klorürler, açıl bileşikler içerisinde *en etkin olanlardır*. Aminler (veya amonyak) en kuvvetli bazlardır ve amitler açıl bileşikler içerisinde *en az etkin olan* bileşiklerdir.

18.4B Asit Türevlerinin Sentezi

Karboksilik asit türevlerinin sentezlerini incelediğimizde, birçok durumda, bir asit türevinin bir başka türevin nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesi sonucunda elde edildiğini göreceğiz. Yukarıda verilen etkinlik sırası sentezin olup olmayacağını bize gösterir. Genel olarak, *daha az etkin olan açıl bileşiği daha etkin olan türevden elde edilebilir. Ancak bunun aksi çok zordur, mümkün olduğunda özel reaktifler kullanmak gerekir.*



Açıl transfer tepkimesiyle asit türevlerinin sentezi için, reaktantın, açıl karbonunda üründen daha kolay ayrılan gruba sahip olması gerekir.

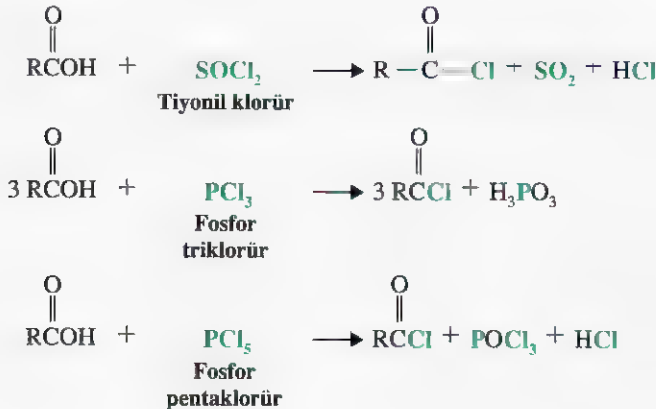
18.14 AÇIL KLORÜRLER

18.5A Açıl Klorürlerin Sentezleri

Açıl klorürlerin, asit türevleri içerisinde en etkin türevler olması nedeniyle bu bileşiklerin sentezinde özel reaktifler kullanılır. Bu amaçla *inorganik asitlerin asit klorürleri*; örneğin, PCl_5 (fosforik asitin asit klorürü), PCl_3 (fosforöz asitin asit klorürü), SOCl_2 (sülfüröz asitin asit klorürü) kullanılır.

Bu reaktiflerin hepsi karboksilik asitlerle tepkimeye girerek iyi verimle açıl klorürleri oluştururlar.

Genel Tepkimeler

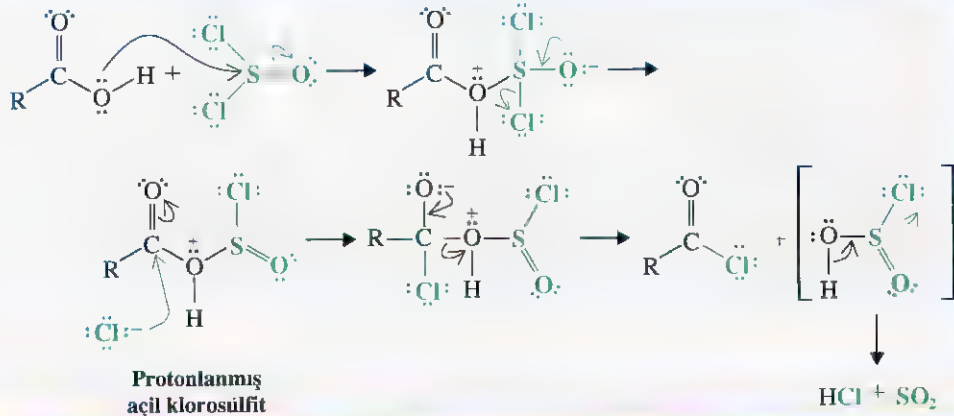


Bu tepkimelerin tümü klorür iyonunun yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesini içerirler. Tepkime, protonlanmış açıl klorosülfit, protonlanmış açıl klorofosfit veya protonlanmış klorofosfat gibi çok etkin ara ürünler üzerinden geçerek meydana ge-

lir. Bu ara ürünler açıl klorür ürününden çok daha kolay ayrılan açıl ayrılan grupları içerirler. Örneğin tionyil klorür karboksilik asitlerle aşağıdaki mekanizmayla tepkime verir.

Tepkime için Bir Mekanizma

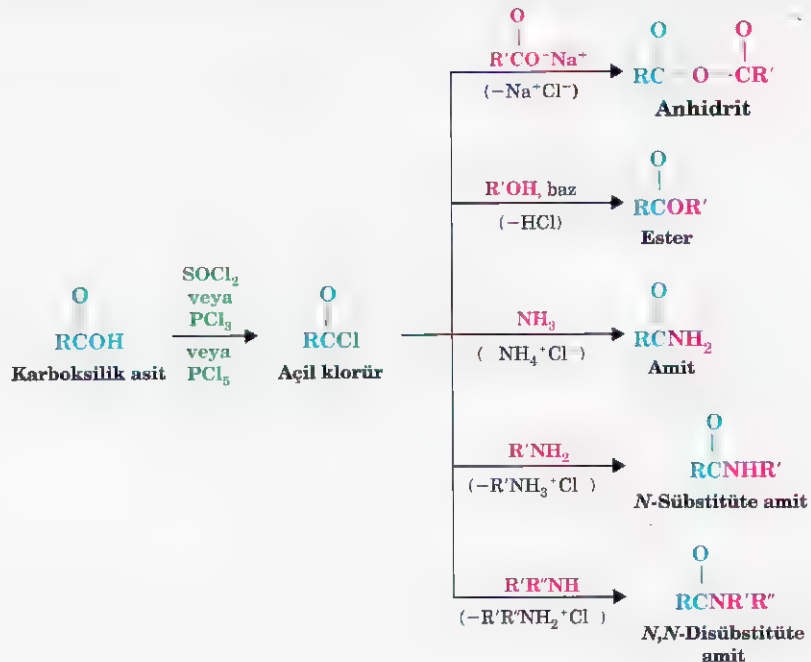
Tionyil Klorürler Kullanılarak Açıl Klorürlerin Sentezi



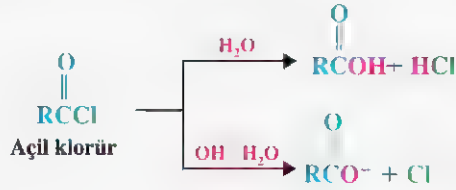
18.5B Açıl Klorürlerin Tepkimeleri

Açıl klorürler, açıl türevleri içerisinde en etkin olanlarıdır. Bundan dolayı daha az etkin olan türevlere kolayca dönüştürülürler. Çoğu zaman anhidrit, ester veya amitler, asitlerden başlanarak önce açıl klorürlerin elde edilmesi ve elde edilen açıl klorürlerin istenilen asit türevine dönüştürülmesi yoluyla sentezlenirler. Sentez şeması Şekil 18.3'te gösterilmiştir. Bu tepkimeler Altbölüm 18.6 – 18.8'de ayrıntılı olarak incelenecektir.

Şekil 18.3 Açıl klorürlerin hazırlanması ve açıl klorürlerin tepkimeleri.



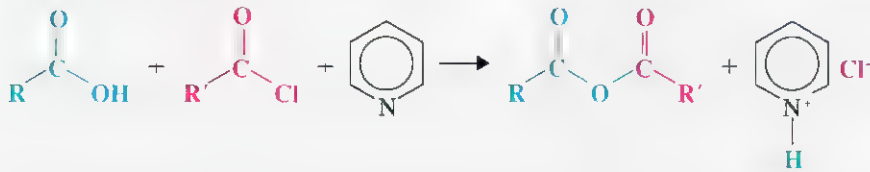
Açıl klorürler su ve sulu baz ile de tepkime verirler fakat bu tür tepkimeler genelde istenmez. Çünkü bu tepkimeler sonucu yararlı açıl bileşikleri karboksilik asit veya tuzlarına geri dönüşürler.



18.6 KARBOKSİLİK ASİT ANHİDİTLERİ

18.6A Karboksilik Asit Anhidritlerinin Sentezleri

Karboksilik asitler açıl klorürlerle piridinli ortamda tepkimeye girerek karboksilik asit anhidritlerini verirler.



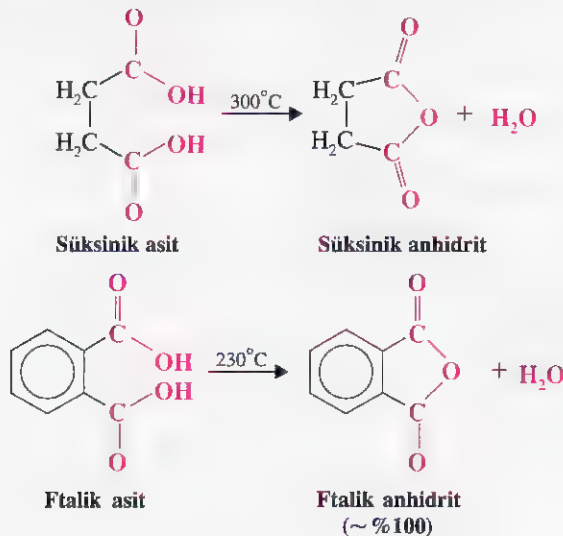
Bu yöntem laboratuvar ortamında anhidritlerin hazırlanmasında sıkça kullanılır. Yöntem oldukça geneldir ve karışık anhidritlerin ($\text{R} \neq \text{R}'$) veya basit anhidritlerin ($\text{R} = \text{R}'$) hazırlanmasında kullanılabilir.

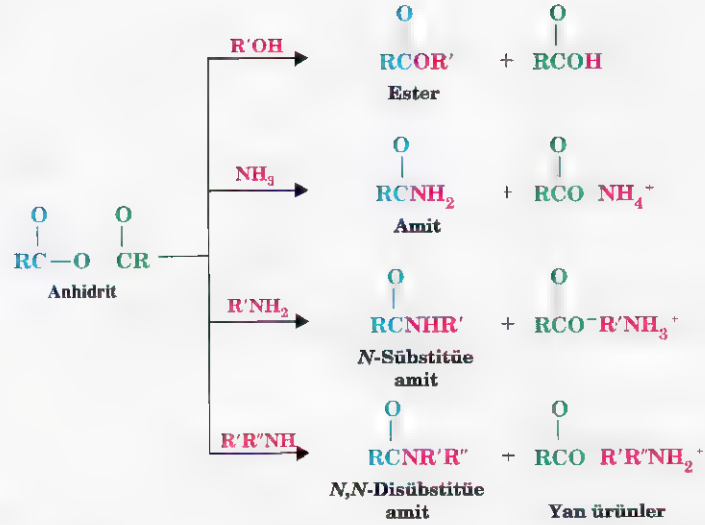
Karboksilik asitlerin sodyum tuzları da açıl klorürlerle tepkimeye girerek anhidritleri verirler.



Bu tepkimede karboksilat anyonu nükleofil olarak davranır ve açıl klorürün açıl karbonunda nükleofilik yer değiştirme tepkimesi verir.

Halkalı anhidritler çoğu zaman basit bir yolla, uygun dikarboksilik asitlerin ısıtılmasıyla hazırlanabilir. Bu yöntem, sadece beş veya altı üyeli halkalı anhidritlerin elde-sinde başarılıdır.



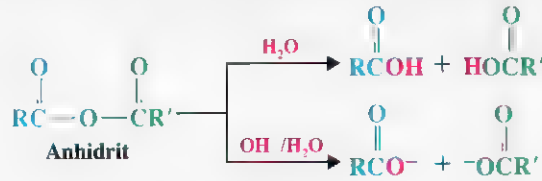
Şekil 18.4 Karboksilik asit anhidritleri-
nin tepkimeleri.

Problem 18.9 ➤ Maleik asit 200°C'a ısıtıldığı zaman su kaybederek maleik anhidrit oluşur. Fumarik asit maleik asitin diastereomeridir ve su kaybetmesi için daha yüksek sıcaklık gerekir. Fumarik asit daha yüksek sıcaklıkta ısıtıldığında maleik anhidrit oluşur. Bu gözlemler için bir açıklama yapınız.

18.6B Karboksilik Asit Anhidritlerinin Tepkimeleri

Karboksilik asit anhidritleri oldukça etkin bileşiklerdir. Bu nedenle esterler ve amitlerin (Şekil 18.4) hazırlanmasında kullanılabilirler. Bu tepkimeleri Altbölümler 18.7 ve 18.8'de ayrıntılı bir şekilde göreceğiz.

Karboksilik asit anhidritleri aynı zamanda hidroliz tepkimeleri de verirler.

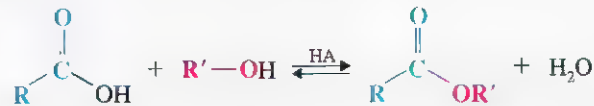


18.7 ESTERLER

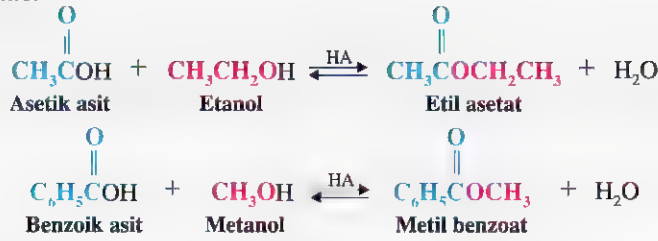
18.7A Esterlerin Sentezleri: Esterleşme

Karboksilik asitler alkollerle tepkimeye girerek, **esterleşme** olarak bilinen bir kondensasyon tepkimesi üzerinden esterleri verirler.

Genel Tepkime

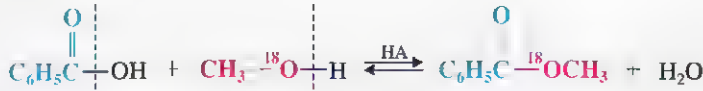


Özel Örnekler



Esterleşme tepkimeleri asit katalizlidir. Bu süreç kuvvetli asitlerin yokluğunda oldukça yavaş gerçekleşir, fakat bir asit ve bir alkol az miktarda derişik sülfürik asit veya hidrojen klorür varlığında geri soğutucu altında kaynatıldığında birkaç saat içinde dengeye ulaşır. Oluşan esterlerin miktarı dengenin yönüne bağlıdır. Bu bakımdan karboksilik asit veya alkolün daha fazlasını kullanmak ürünün verimini artırır. Hangi reaktantın daha fazla kullanılacağı onların bulunabilirliğine ve fiyatına bağlıdır. Esterleşme tepkimesinin verimi tepkime ortamında oluşan suyun uzaklaştırılması ile de artırılabilir.

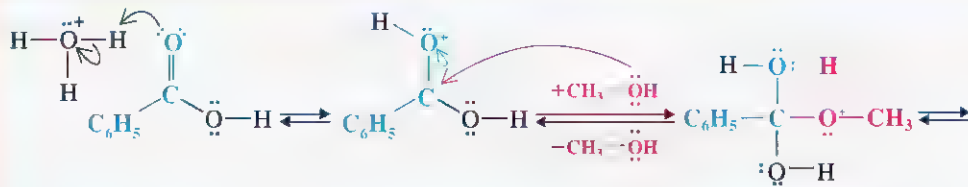
Benzoik asit ^{18}O ile etiketlenmiş metanolle tepkimeye girdiğinde etiketlenmiş oksijenin ester oksijeninde olduğu görülür. Bu sonuç esterleşme tepkimesinde hangi bağın kırıldığını gösterir.



Etiketlenerek yapılan tepkimede çıkan ürünü de açıklayan asit katalizli tepkime mekanizması aşağıda verilmiştir. Bu mekanizma açıl karbon atomundaki asit katalizli nükleofilik katılma–ayrılma tepkimelerine özgüdür.

Tepkime için Bir Mekanizma

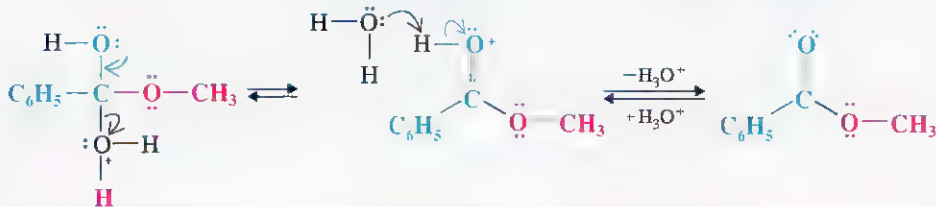
Asit Katalizli Esterleşme



Karboksilik asit, kuvvetli bir asit katalizörden bir proton alır.

Alkol, protonlanmış karbonil grubuna atak yaparak bir düzgün dörtüzlü ara ürün verir.

Oksijen atomu üzerindeki bir proton kaybedilir ve başka bir oksijen atomu tarafından kazanılır.



Bir su molekülünün kaybedilmesi protonlanmış esteri verir.

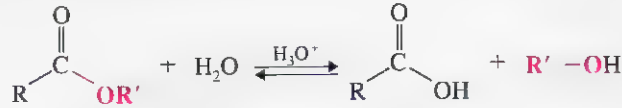
Protonun bir baza aktarılması bir ester oluşumuna yol açar.



Asit-katalizli ester hidrolizinin mekanizmasına ve şartlarına dikkat ediniz.

Bu mekanizmada sağa doğru olan tepkime, bir asidin *asit katalizli esterleşme tepkimesinin* mekanizmasını; sola doğru olan tepkime ise *bir esterin asit katalizli hidrolizinin* mekanizmasını gösterir.

Asit-Katalizli Ester Hidrolizi



Hangi sonucun olacağı seçilen deneysel şartlara bağlı olacaktır. Bir asidi esterleştirmek istediğimizde alkolün fazlasını kullanmalıyız ve oluşan suyu mümkünse uzaklaştırmalıyız. Eğer esteri hidroliz etmek istersek suyun fazlasını kullanmalıyız, yani esteri seyreltik sulu HCl veya seyreltik sulu H₂SO₄ ile geri soğutucu altında kaynatmalıyız.

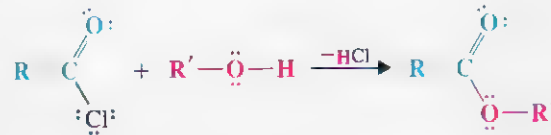
Problem 18.10

➤ ¹⁸O-Etiketli su içerisinde yapılan metil benzoatın asit katalizli hidrolizi sonunda etiketli oksijeni nerede bulmayı beklersiniz? Cevabınızı destekleyecek şekilde ayrıntılı bir mekanizma yazınız.

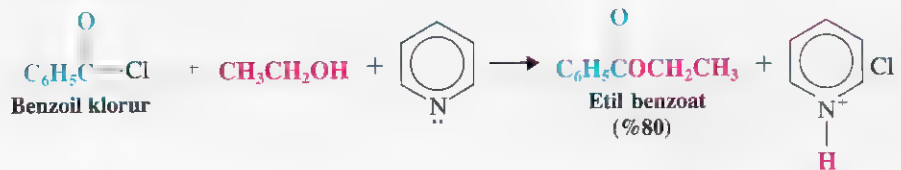
Sterik etkiler *esterin asit katalizli hidroliz tepkimesinin hızını* kuvvetli bir şekilde etkiler. Alkol veya asitlerdeki tepkime merkezine yakın bölgelerdeki büyük gruplar tepkime hızını oldukça yavaşlatırlar. Örneğin üçüncül alkoller asit katalizli esterleşmede oldukça yavaş tepkime verirler, bu nedenle genellikle yer değiştirme yerine ayrılma tepkimeleri gerçekleşir. Ancak alkoller, aşağıda verildiği gibi açıl klorür ve anhidritlerin kullanımı sonucu güvenli bir şekilde estere dönüştürülebilirler.

Açıl Klorürlerden Esterler Esterler aynı zamanda açıl klorürlerle alkollerin tepkimeleriyle de sentezlenebilirler. Çünkü açıl klorürler nükleofilik katılma-ayrılma tepkimelerinde karboksilik asitlerden daha etkindirler. Açıl klorürlerin alkollerle tepkimesi hızlı bir şekilde oluşur ve asit katalizöre ihtiyaç yoktur. Genellikle tepkime ortamına piridin ilave edilerek oluşan HCl ile tuz oluşturmaları sağlanır. (Piridin aynı zamanda açıl klorürle tepkimeye girerek açilpridinyum iyonunu oluşturabilir, ancak oluşan ara ürün nükleofillere karşı açıl klorürlerden bile daha etkindir.)

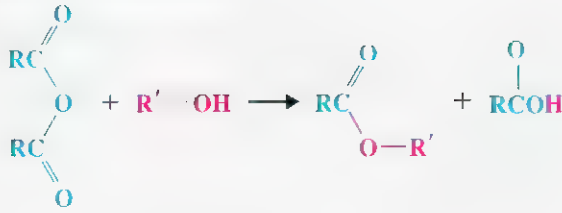
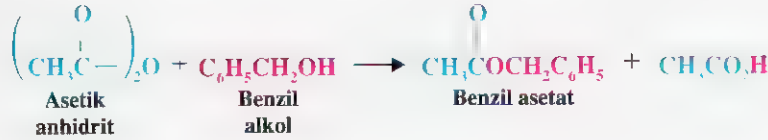
Genel Tepkime



Özel Örnek

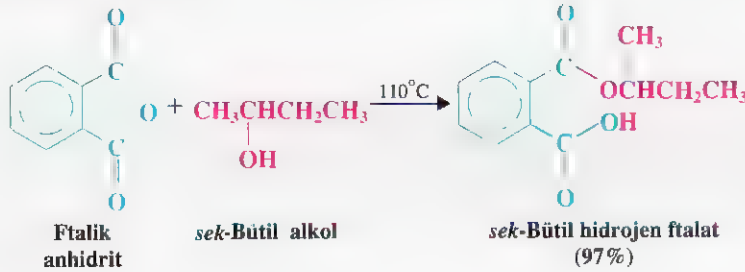


Karboksilik Asit Anhidritlerinden Esterler Karboksilik asit anhidritleri bir asit katalizör olmadan alkollerle tepkimeye girerek esterleri verirler.

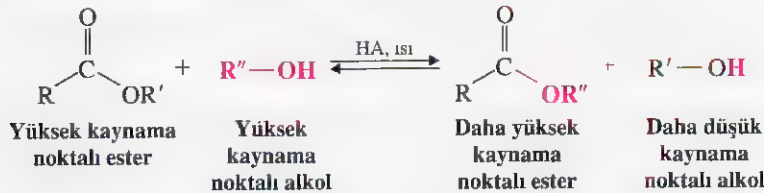
Genel Tepkime**Özel Örnek**

Alkollerin bir anhidrit veya bir açıl klorürle tepkimesi ester sentezinde en önemli yöntemlerden biridir.

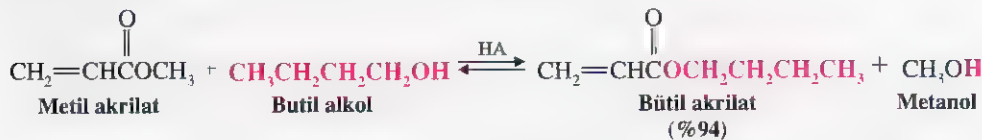
Halkalı anhidritler bir eşdeğer mol alkolle tepkimeye girerek *hem ester hem de asit* olan bileşikler oluştururlar.



Esterler *transesterleşmeyle* de sentezlenebilirler:

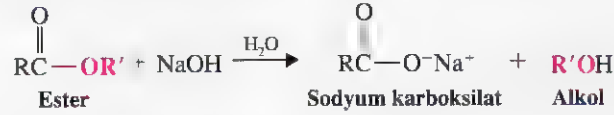
Problem 18.11

Bu yöntemde, dengenin yönü, düşük kaynama noktalı alkollerin tepkime karışımından damıtılarak uzaklaştırılmasıyla sağa kaydırılır. Transesterleşme tepkimesinin mekanizması asit-katalizli esterleşme (veya asit katalizli ester hidrolizi) tepkimesine benzer. Aşağıdaki transesterleşme için ayrıntılı bir mekanizma yazınız.



18.7B Esterlerin Baz-Destekli Hidrolizleri: Sabunlaşma

Esterler sadece asidik hidroliz tepkimeleri değil aynı zamanda *baz destekli hidroliz* tepkimeleri de verirler. Baz destekli hidroliz bazen Latince bir kelime olan *sapo*'dan (sabun) dolayı **sabunlaşma** (İng. saponification) olarak adlandırılır (bkz. Altbölüm 23.2C). Örneğin bir esterin sulu sodyum hidroksit ile geri soğutucu altında kaynatılması sonucu alkol ve asidin sodyum tuzu oluşur.

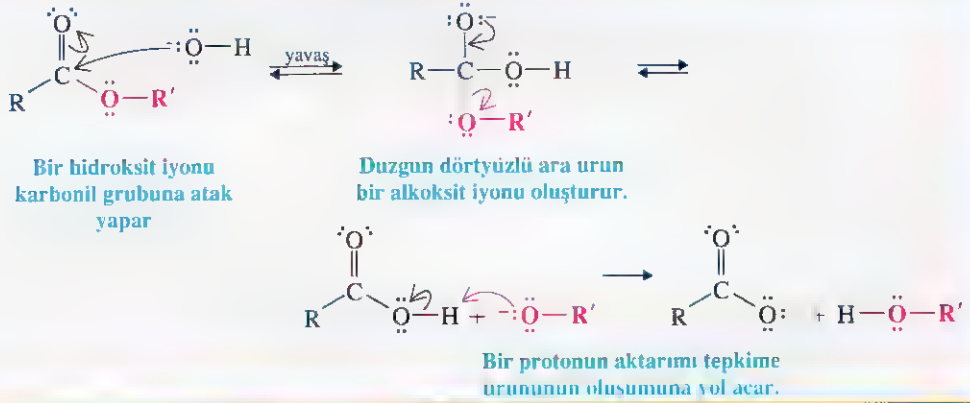


Karboksilat iyonu nükleofilik yer değiştirmede etkin değildir, çünkü negatif yüklüdür. Sonuç olarak, ester baz destekli hidrolizi tersinir olmayan bir tepkimedir.

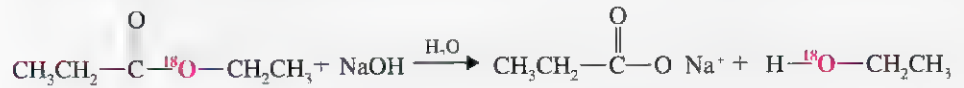
Esterin baz destekli hidroliz tepkimesinin mekanizması açıl karbon atomunda nükleofilik katılma ve ayrılmayı içerir:

Tepkime için Bir Mekanizma

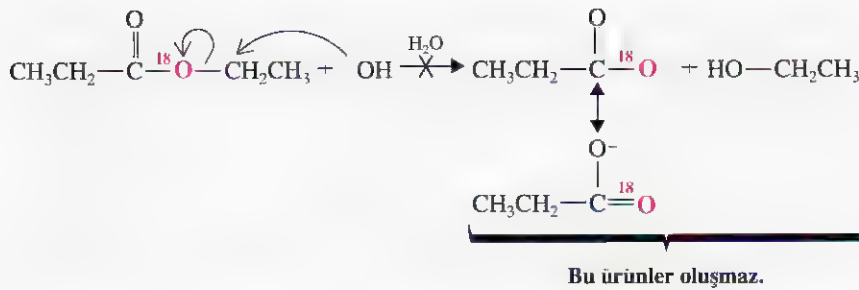
Baz-Destekli Ester Hidrolizi



Bu mekanizma izotop etiketli esterlerle çalışılarak kanıtlanmıştır. Etil propanoat ester, eter türü oksijen atomu ^{18}O izotopu ile etiketlendiğinde, sulu sodyum hidroksit içerisinde aşağıda görüldüğü gibi hidrolizlenir. ^{18}O , oluşan etanolde görülmektedir. Propanoat iyonu içerisinde ^{18}O hiç görülmez.

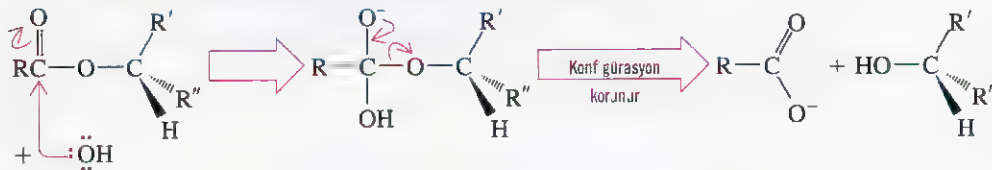


Bu etiketli tepkimenin sonucu, tamamıyla yukarıda verilen mekanizmayla tutarlıdır (kendi kendinize ürüne kadar olan basamakları göstererek etiketli oksijeni takip ediniz). Eğer hidroksit iyonu açıl karbonu yerine alkil karbonuna atak yapsaydı oluşan alkolde işaretli oksijen olamazdı. Atanın alkil karbonuna olduğu hiçbir zaman gözlenmez. (Kural dışı bir örnek için bkz. Problem 18.13.)



Nükleofilik atağın açıl karbonu üzerine olduğunu gösteren başka bir kanıt, kiral alkollerin esterlerinin baz destekli hidroliz tepkimeleridir. Tepkime, alkolün konfigürasyonun korunması için A yolunu (açıl karbonu üzerinden) izlemelidir. B yolunu izleyen (alkil karbonu üzerinden olan) tepkime alkolün konfigürasyonun tersine dönmesine yol açmalıdır. **Konfigürasyonun devrilmesi hemen hemen hiçbir zaman gözlenmemiştir.** Kiral alkollerin karboksilik esterlerinin bazik hidrolizlerinde **her zaman konfigürasyon korunur.**

A Yolu: Açıl Karbonunda Nükleofilik Katılma-Ayrılma



Alkil karboksilatlarında bu mekanizma yeğlenir.

B Yolu: Alkil Karbonunda Nükleofilik Yer Değiştirme



Bu mekanizma çok nadir gözlenir.

Karboksilik asit esterlerinde alkil karbon-atomu üzerine nükleofilik etki nadir olmasına karşın, sülfonik asit esterlerinde alkil karbon atomu üzerine atak yeğlenir.

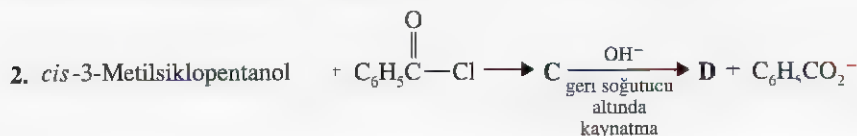


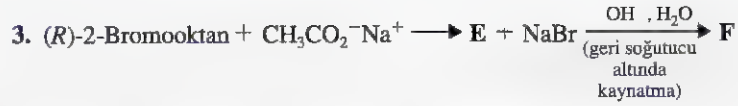
Alkil sulfat

Bu mekanizma alkil sulfonatlarda gerçekleşir.

(a) A-F bileşiklerinin stereokimyasal formüllerini yazınız.

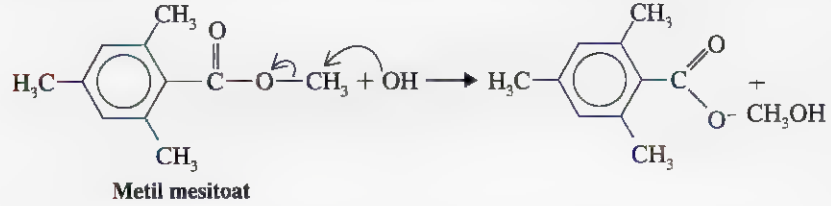
Problem 18.12





(b) Son iki yöntemde (3) veya (4), hangisinde **F** daha yüksek verimle oluşur? Niçin?

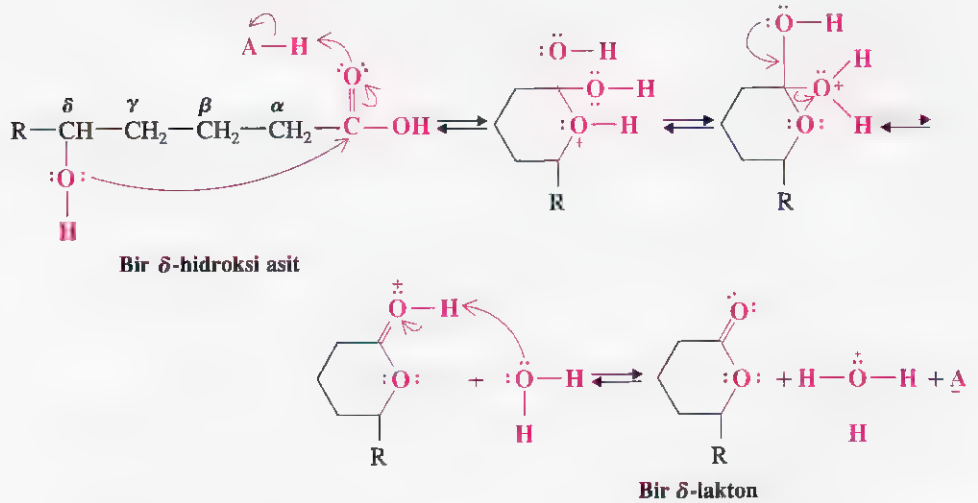
Problem 18.13 ➤ Metil mesitoatın baz destekli hidrolizi açıl karbonu yerine alkol karbonu üzerine atakla olur.



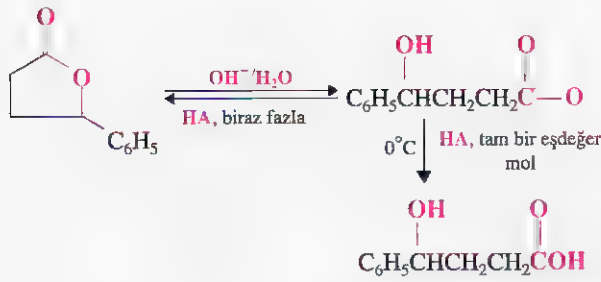
- (a) Bu beklenmeyen davranış için bir açıklama yapabilir misiniz?
 (b) Bu tepkime için, atağın yukarıdaki gibi olduğunu gösteren, etiketli bir bileşiğin kullanıldığı bir deney öneriniz.

18.7C Laktonlar

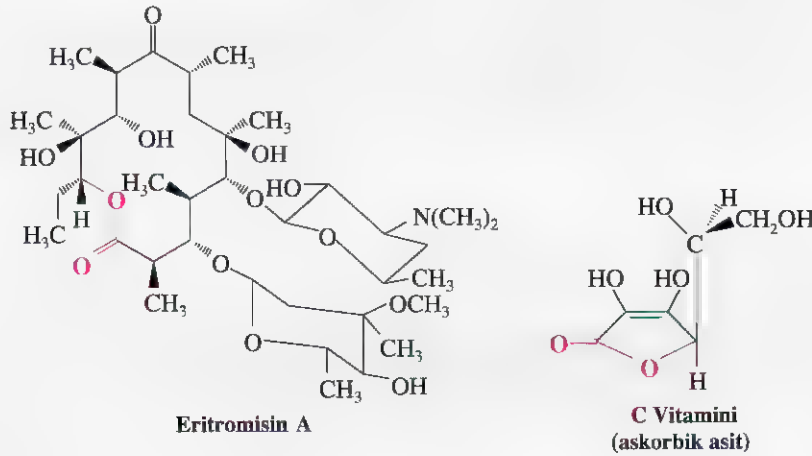
Karboksilik asitlerin γ ve δ karbon atomlarında hidroksil grupları olduğunda, molekül içi esterleşme tepkimesi sonucu γ veya δ laktonlar olarak bilinen halkalı esterler oluşur. Tepkime asit katalizlidir.



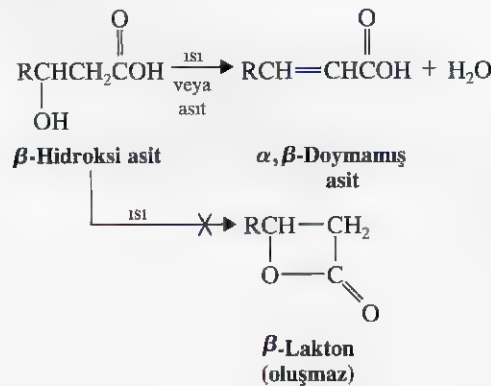
Laktonlar sulu baz ile diğer esterlerde olduğu gibi hidrolizlenirler. Bununla birlikte, sodyum tuzlarının asitlendirilmesi, özellikle asidin fazlası kullanılırsa, tepkimenin tersine dönerek γ veya δ laktonları oluşturmaya yol açabilir.



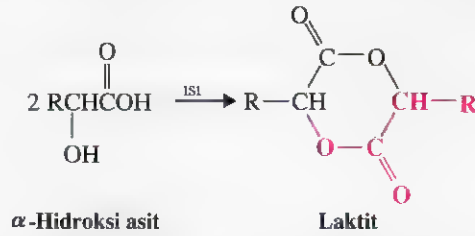
Laktonların birçoğu doğal olarak oluşur. Örneğin C vitamini (aşağıda) bir γ lakton-dur. Bazı laktonlar, örneğin eritromisin ve nonaktin (Alt bölüm 12.21B) oldukça büyük halkalı laktonlardır (makrosiklik laktonlar olarak adlandırılırlar) fakat doğal laktonların çoğu γ veya δ laktonlardır; yani çoğu 5 veya 6 üyeli halkalar içerir.



β -Laktonlar (dört üyeli halkalı laktonlardır) bazı tepkimelerde ara ürün olarak gözlenirler ve bazıları izole edilmiştir. Buna rağmen bu ara ürünler oldukça etkindir. Eğer β -lakton, β -hidroksi asitten sentezlenmek istenirse genelde lakton oluşumu yerine β -ayrılması meydana gelir.



α -Hidroksi asitler ısıtıldığında *laktitler* denilen halkalı diesterler oluşur.



α -Laktonlar bazı tepkimelerde ara ürün olarak meydana gelirler (bkz. Problemler 6.42 ve 6.43).

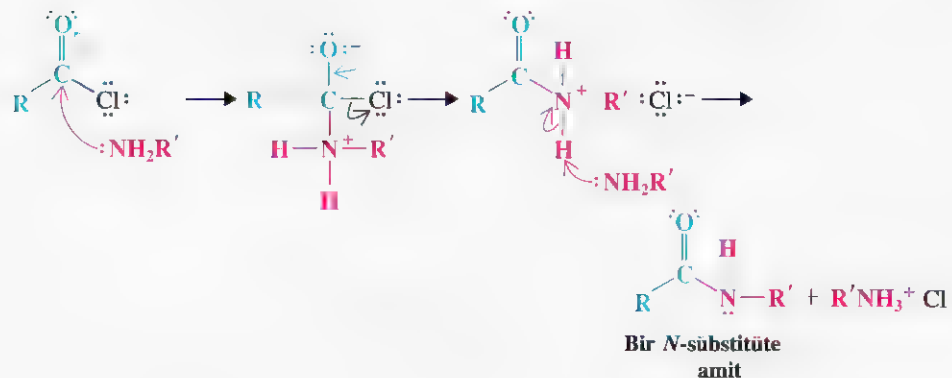
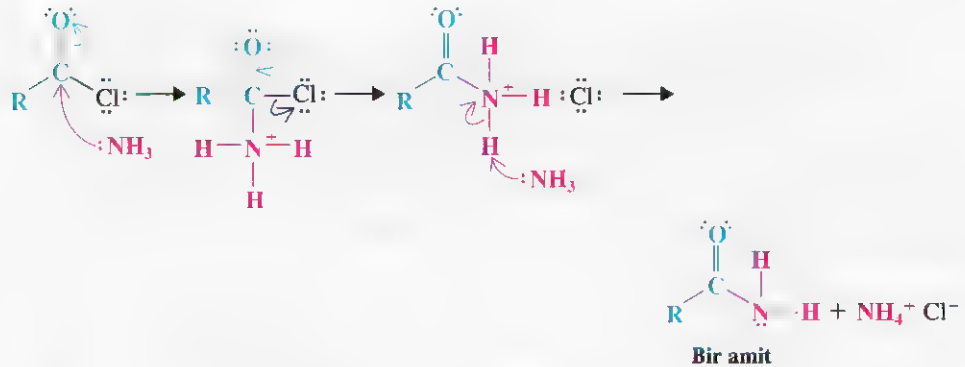
18.8 AMİTLER

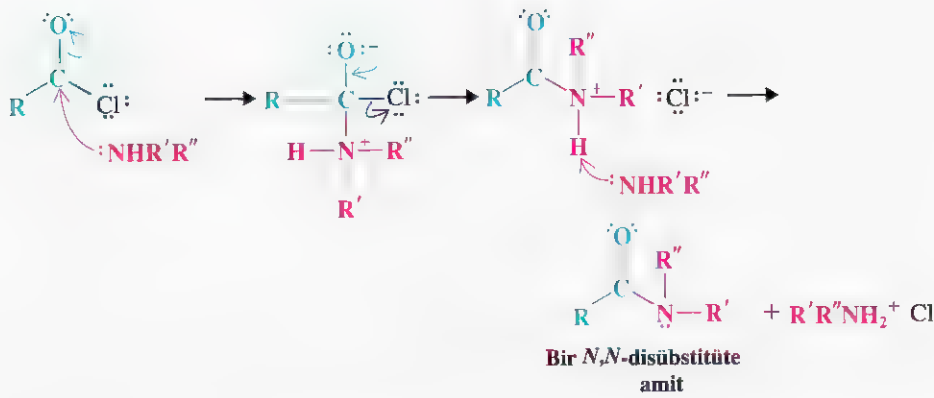
18.8A Amitlerin Sentezleri

Amitler çeşitli yöntemlerle açıl klorürlerden, açıl anhidritlerden, esterlerden, karboksilik asitlerden ve karboksilik asit tuzlarından çıkılarak elde edilirler. Bu yöntemlerin hepsi de açıl karbonunda, amonyak veya aminin yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesi içerir. Beklendiği gibi asit klorürleri en etkin ve karboksilat anyonları en az etkin olan türevlerdir.

18.8B Açıl Klorürlerden Amitler

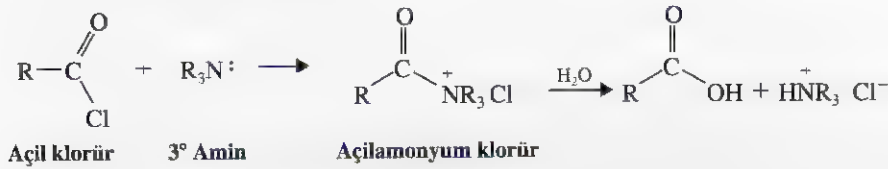
Birincil aminler, ikincil aminler ve amonyak açıl klorürlerle hızlı tepkimeler vererek amitleri oluştururlar. Oluşan HCl'yi nötürlemek için amonyak veya aminin fazlası kullanılır.





Açıl klorürler karboksilik asitlerden kolayca elde edildiğinden bu yöntem, amitlerin sentezi için laboratuvarında en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Açıl klorürler ve amin (veya amonyak) arasındaki tepkime genellikle oda sıcaklığında (veya daha düşük sıcaklıkta) oluşur ve yüksek verimle amit elde edilir.

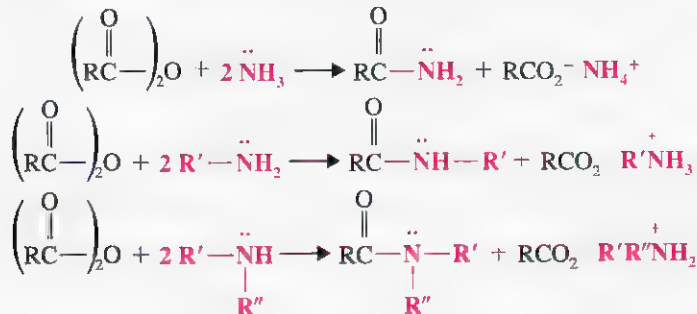
Açıl klorürler üçüncül aminlerle de nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesi verirler. Oluşan açılmonyum iyonu sulu ortamda veya herhangi bir hidroksilik çözeltide kararlı değildir.



Açilpridinyum iyonları muhtemelen piridinli ortamda açıl klorürlerin verdiği tepkimelerde ara ürün olarak bulunurlar.

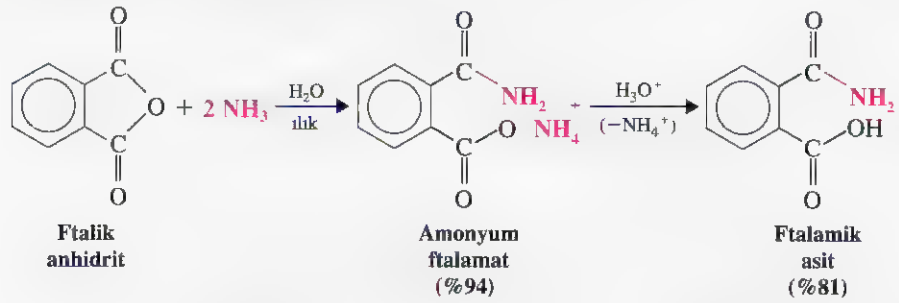
18.8C Karboksilik Anhidritlerden Amitler

Asit anhidritler amonyakla, birincil ve ikincil aminlerle tepkimeye girerek, açıl klorürlerin vermiş olduğu tepkimelere benzer şekilde, amitleri oluştururlar.

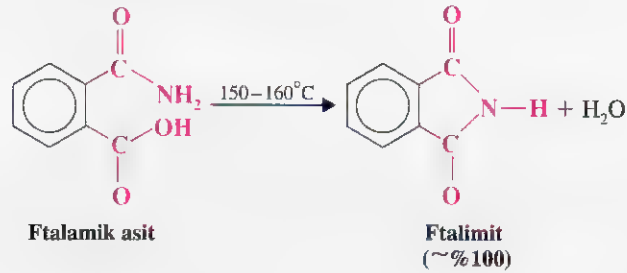


Halkalı anhidritler, amonyak veya aminlerle, halkalı olmayan anhidritlerin verdiği gibi, aynı genel yolla tepkime verirler; tepkime hem bir amit ve hem de bir amonyum

tuzu içeren bir ürün verir. Amonyum tuzunun asitlendirilmesi sonucu oluşan ürün hem bir amit hem de bir asit bileşiğidir.

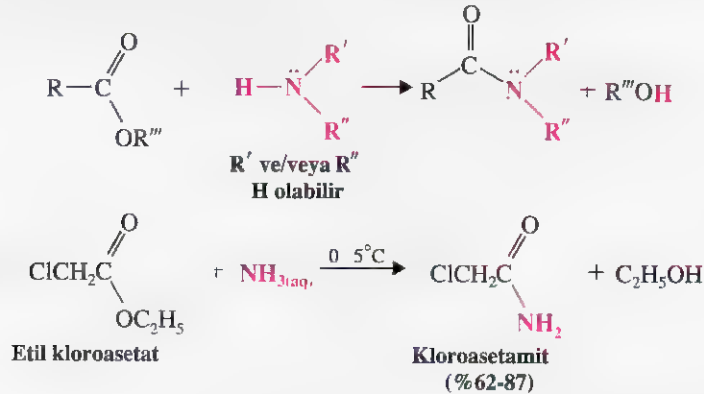


Amit asitin ısıtılması su ayrılmasına yol açar ve bir *imit* oluşur. İmitler —C—NH—C— bağlantısı içerir.



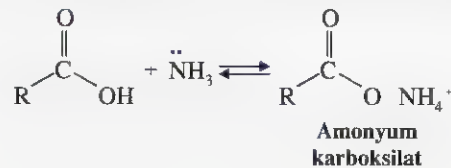
18.8D Esterlerden Amitler

Esterler açıl karbon atomları üzerinden amonyak ile (*amonyaklama* olarak adlandırılır) veya birincil ya da ikincil aminlerle etkileştirildiklerinde nükleofilik katılma-ayırılma tepkimeleri verirler. Bu tepkimeler, açıl klorürlerin ve anhidritlerin tepkimelerine göre daha yavaş gerçekleşir fakat sentetik olarak oldukça yararlıdır.

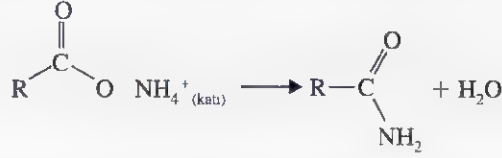


18.8E Karboksilik Asitlerden ve Amonyum Karboksilattan Amitler

Karboksilik asitler sulu amonyakla tepkimeye girerek amonyum tuzları oluştururlar.



Karboksilat iyonunun nükleofilik katılma–ayrılma tepkimelerindeki etkinliğinin az olması nedeniyle sulu çözeltilerde genellikle daha ileri bir tepkime gerçekleşmez. Buna rağmen eğer su buharlaştırılır ve ardından kuru tuz ısıtılırsa su ayrılması sonucu bir amit oluşur.

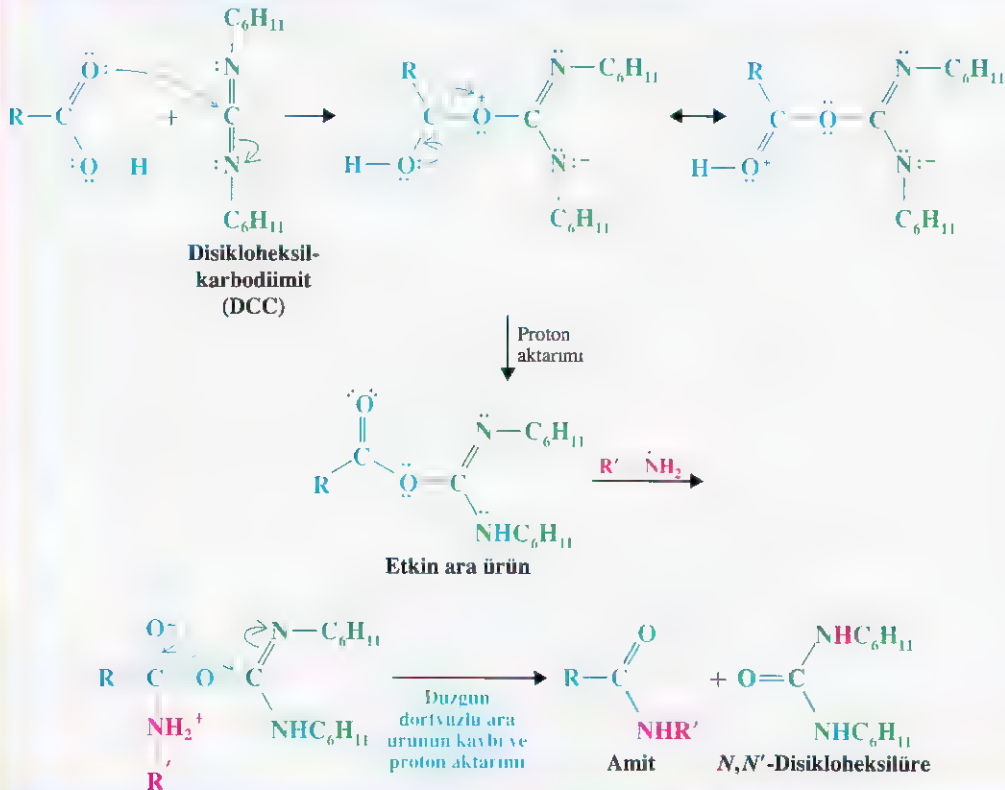


Bu yöntem amit elde edilmesinde iyi bir yöntem değildir. Daha iyi bir yöntem, asidin açıl klorüre dönüştürülmesi ve daha sonra açıl klorürün amonyak veya aminle etkileştirilmesidir (Kısım 18.8B).

Amitler biyokimyada oldukça önemlidirler. Ayrı ayrı amino asitlerin birbiriyle birleşmesi sonucu aralarında başlıca amit bağı olan proteinler oluşur. Amit sentezleri için yeni ılımlı yöntemler bulmak amacıyla çokça yeni araştırma yapılmaktadır. Çok yararlı reaktiflerden biri disikloheksilkarbodiimittir (DCC), $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$. Disikloheksilkarbodiimit, bir asidin karboksil grubuyla tepkimeye girerek ve nükleofilik katılma–ayrılmayı etkinleştirerek, amit oluşumunu destekler.

Tepkime için Bir Mekanizma

DCC-Destekli Amit Sentezi

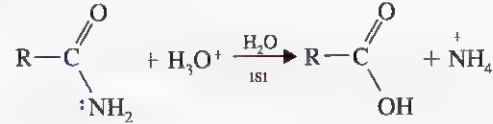


Bu sentezde ara ürünün izole edilmesine gerek yoktur ve her iki basamak oda sıcaklığında gerçekleşir. Amitler oldukça yüksek verimle oluşur. Bölüm 24'te disikloheksil karbodiimidin otomatik peptit sentezlerinde nasıl kullanıldığını göreceğiz.

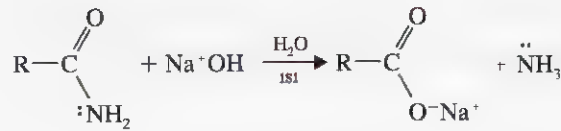
18.8F Amitlerin Hidrolizi

Amitler sulu asit veya sulu baz içerisinde ısıtıldığında hidroliz olurlar.

Asidik Hidroliz



Bazık Hidroliz

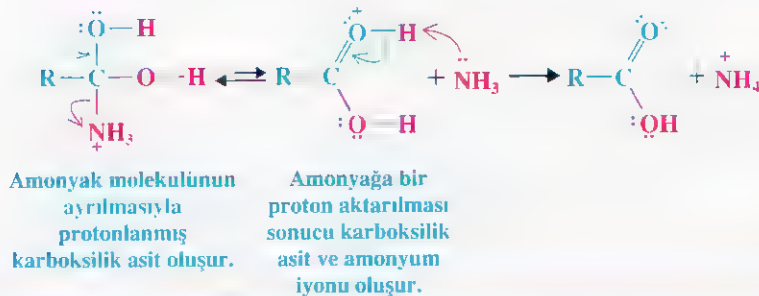
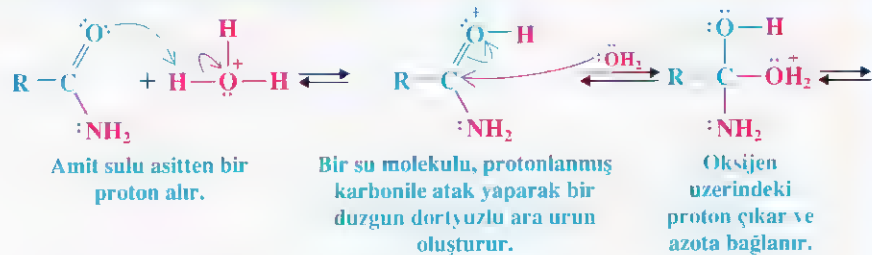


N-Süstitüe amitler ve *N,N*-disüstitüe amitler de sulu asit veya baz çözeltileriyle hidrolizlenirler. Amit hidrolizleri, her iki yöntemde de, ona karşılık gelen ester hidrolizlerinden daha yavaştır. Bu yüzden, amit hidrolizleri genellikle daha fazla zorlayıcı deney şartları gerektirir.

Amitlerin asidik hidroliz tepkimelerinin mekanizmaları, Altbölüm 18.7A'da verilen esterlerin asidik hidrolizlerinin mekanizmasına benzer. Su, nükleofil olarak davranır ve protonlanmış amide atak yapar. Amidin asit hidrolizinde ayrılan grup amonyaktır (veya bir amin).

Tepkime için Bir Mekanizma

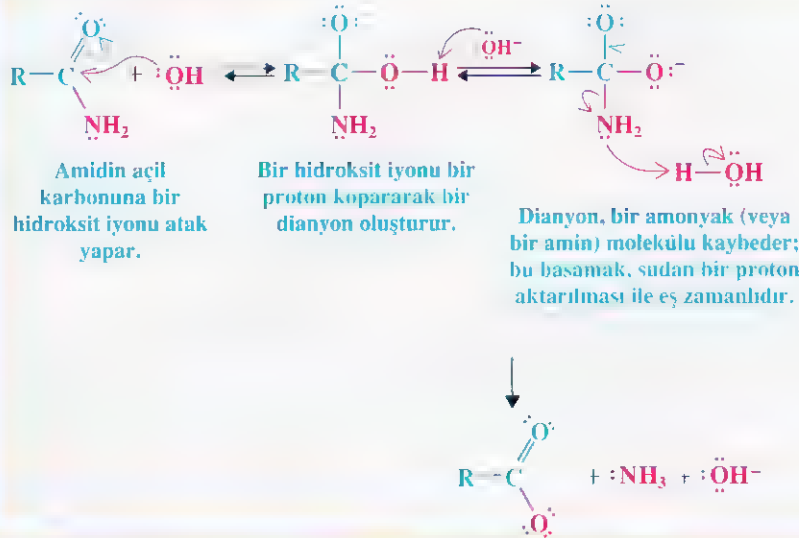
Bir Amidin Asidik Hidrolizi



Amitlerin bazik hidrolizlerinde, hidroksit iyonunun hem nükleofil ve hem de baz olarak davrandıkları yönünde kanıtlar vardır.

Tepkime için Bir Mekanizma

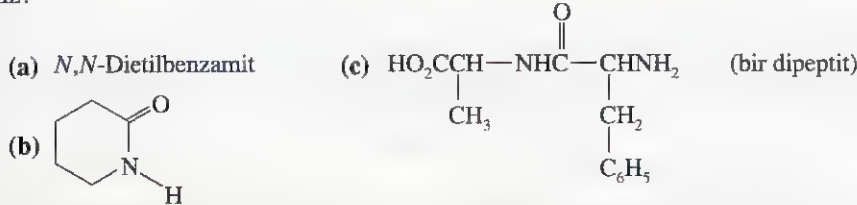
Bir Amidin Bazik Hidrolizi



Amitlerin enzimlerle hidroliz olmaları proteinlerin parçalanmasının merkezini oluşturur. Kimotripsin enzimiyle olan protein hidrolizinin mekanizması Altbölüm 24.11'de gösterilmiştir.

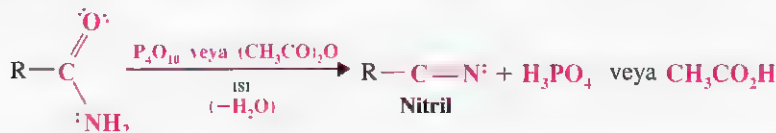
Aşağıdaki her bir amidin asidik ve bazik hidrolizleri sonucu hangi ürünleri elde edersiniz?

Problem 18.14



18.8G Amitlerin Dehidrasyonlarıyla Nitriller

Amitler, P_4O_{10} (fosfor pentaoksit olarak adlandırılan ve P_2O_5 olarak yazılan bir bileşik) veya kaynayan asidik anhidritle tepkimeye girerek nitrilleri oluştururlar.



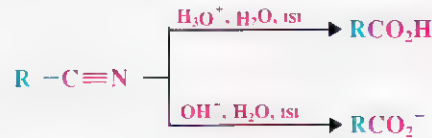
Bu yöntem, alkil halojenürlerle siyanür iyonu arasındaki nükleofilik yer değiştirme tepkimesiyle gerçekleştirilemeyen nitrillerin sentezinde yararlı bir yöntemdir.

- Problem 18.15** ➤ (a) $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{H}$ 'den $(\text{CH}_3)_3\text{CCN}$ sentezinin bütün basamaklarını gösteriniz.
 (b) Aşağıdaki yöntemle $(\text{CH}_3)_3\text{CCN}$ bileşiğini sentezlemek istediğinizde hangi ürünleri elde edersiniz?



18.8H Nitrillerin Hidrolizi

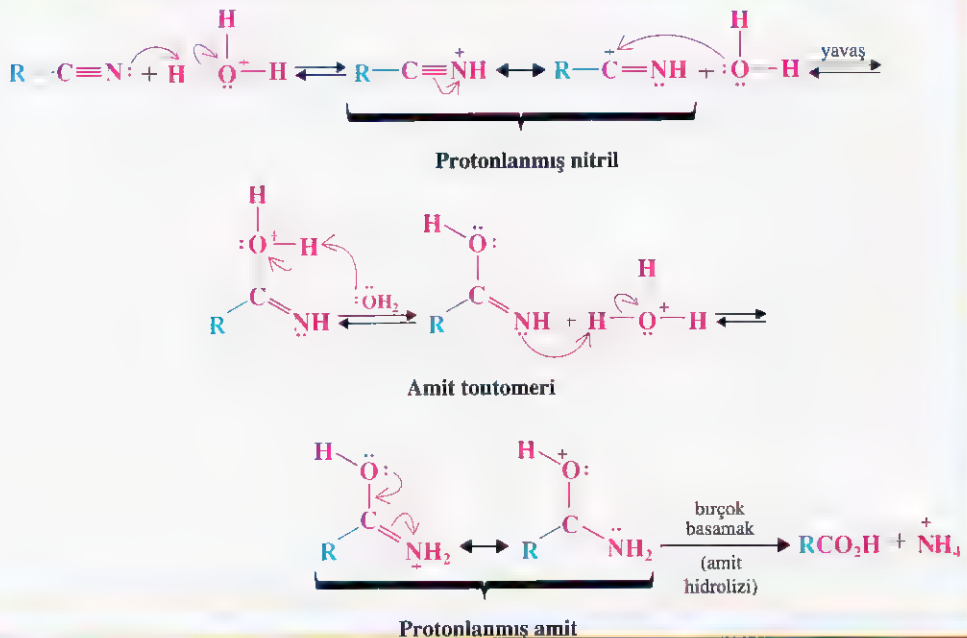
Nitriller karbonil grubu içermemelerine rağmen karboksilik asitlerin türevleri gibi düşünürlür; çünkü, nitrillerin tam hidrolizi bir karboksilik asit veya bir karboksilat anyonu verir (Altbölüm 16.9 ve 18.3).



Bu hidroliz mekanizması amitlerin asidik ve bazik hidrolizlerine benzer. Nitrillerin **asidik hidrolizlerinin** ilk basamağında azot atomu protonlanır. Bu protonlanma (ikinci basamakta) nitril grubunu polarize eder ve karbon atomuna su gibi zayıf bir nükleofilin saldırısını kolaylaştırır. Oksijen atomundan bir protonun kaybedilmesi sonucu amidin tautomerik şekli oluşur. Azot atomuna bir protonun katılması sonucu **protonlanmış amit** oluşur, ve bundan sonra Altbölüm 18.8F'de amitlerin asidik hidrolizleri için verilen basamakların aynısı gerçekleşir. (Derişik H_2SO_4 kullanıldığında tepkime protonlanmış amit basamağında durur ve bu yöntem nitrillerden amitlerin eldesi için önemli bir yöntemdir.)

Tepkime için Bir Mekanizma

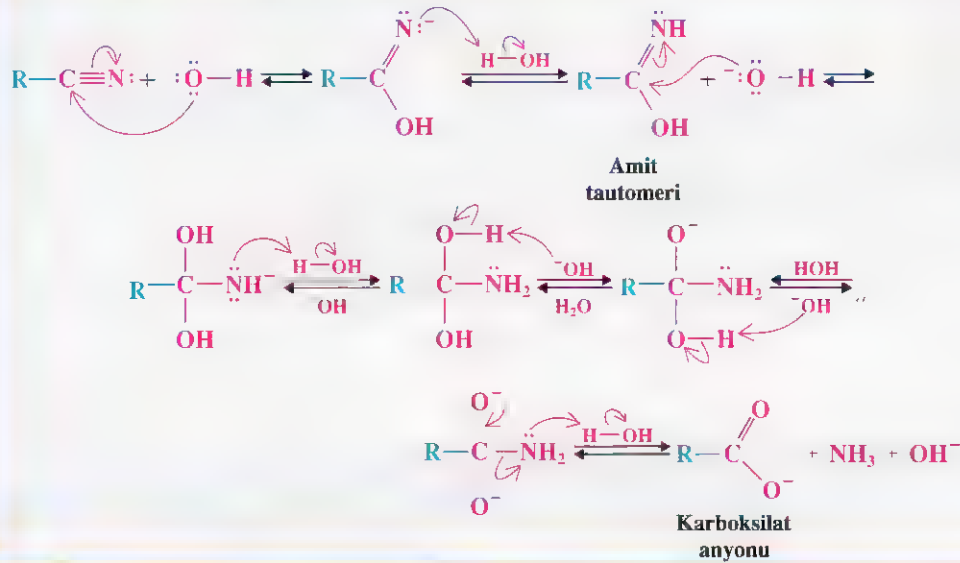
Bir Nitrilin Asidik Hidrolizi



Bazik hidrolizde, bir hidroksit iyonu nitrilin karbon atomuna atak yapar ve ardından olan protonlanma amit tautomerinin oluşumuna yol açar. Hidroksit iyonunun daha ileri atağı sonucu amitlerin bazik hidrolizinde olduğu gibi hidroliz gerçekleşir (Altbölüm 18.8 F). (Amitler, uygun şartlar altında yapılan nitrillerin hidrolizinde izole edilebilirler.)

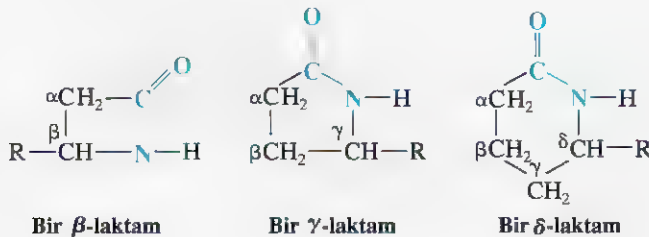
Tepkime için Bir Mekanizma

Bir Nitrilin Bazik Hidrolizi



18.8I Laktamlar

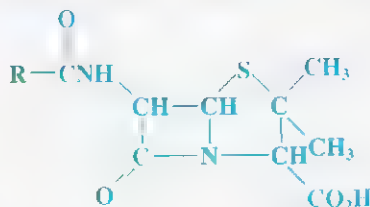
Halkalı amitler **laktamlar** olarak adlandırılırlar. Laktam halkasının büyüklüğü Yunan harfleri kullanılarak, lakton adlandırılmasındakine (Bölüm 18.7C) benzer şekilde belirtilir.



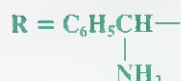
γ -Laktamlar ve δ -laktamlar, γ ve δ -amino asitlerden kendiliğinden oluşurlar. β -Laktamlar oldukça etkindirler, 4 üyeli halkaları gergindir ve nükleofilik reaktiflerin varlığında kolayca açılır.



Penisilin antibiyotikleri (bkz. aşağıdaki yapı) bir β -laktam halkası içerirler.



Penicillin G

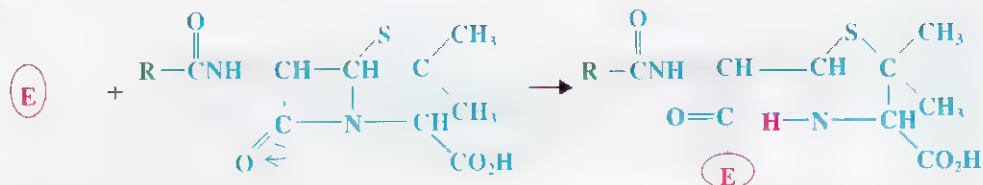


Ampisilin



Penicillin V

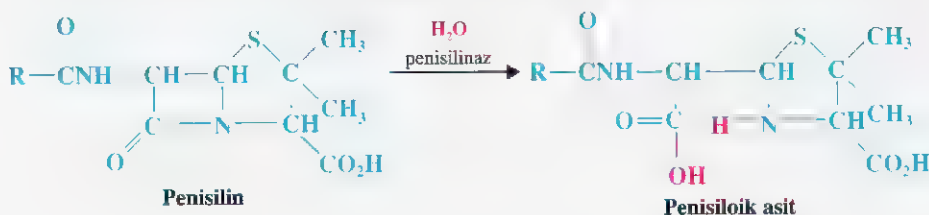
Penisilinler bakteri hücre duvarlarının sentezine karışarak etkirler. Bunu, biyosentetik yolla hücre duvarını yapan önemli bir enzimin amino grubuyla tepkimeye girerek yaparlar. Bu tepkime β -laktam halkasının açılmasını ve enzimin (onun etkinliğini gideren) açillenmesini içerir.



Penicillin

Etkin olmayan enzim

Penisilin antibiyotiklerine karşı bakterilerin dayanıklılığı enfeksiyonların tedavisinde önemli bir problemdir. Penisiline karşı direnç geliştiren bakteriler penisilnaz denen bir enzim üretirler. Penisilenaz, penisilinın β -laktam halkasını hidroliz eder ve sonuçta penisiloik asit oluşur, böylece penisiloik asit açılma reaktifi olarak davranmadığından yukarıda gösterilen mekanizmayla olan bakteri hücre duvarı sentezini önleyemez.

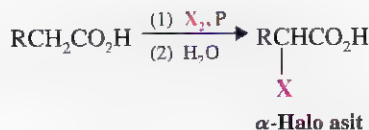


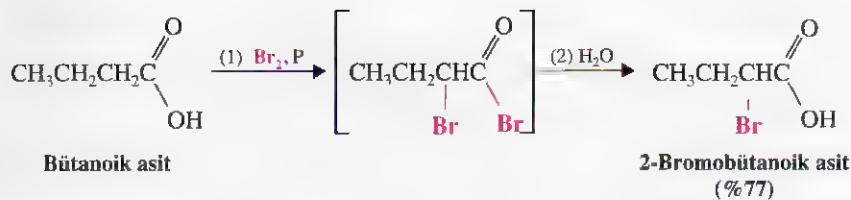
18.9 α -HALO ASITLER:

HELL-VOLHARD-ZELINSKI TEPKİMESİ

Alifatik karboksilik asitler, bromür veya klorür ile fosfor (veya bir fosfor halojenür) varlığında Hell – Volhard – Zelinski (veya HVZ) tepkimesi olarak bilinen bir tepkimeyle α -halo asitleri verirler.

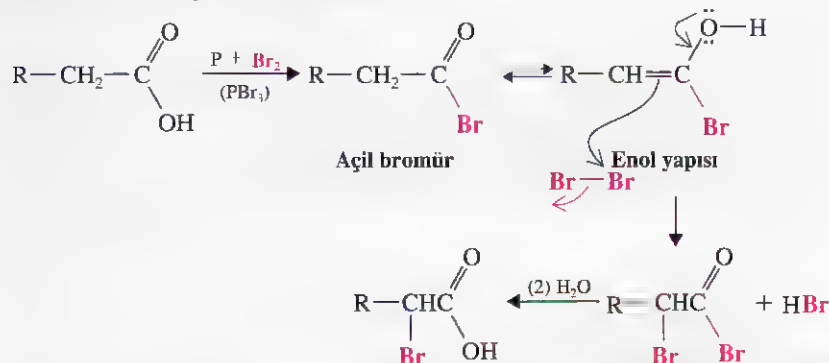
Genel Tepkime



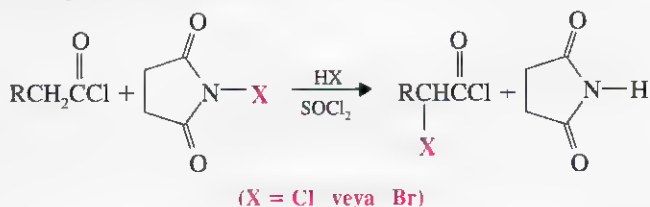


Halojenlenme özellikle α karbonunda olur. Eğer tepkimede bir eşdeğer molen fazla brom veya klor kullanılırsa oluşan ürünler α, α -dihalo asitler veya α, α, α -trihalo asitlerdir.

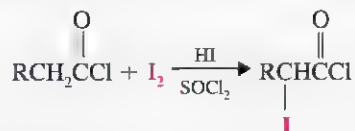
Hell – Volhard – Zelinski tepkimeleri daha ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir. Tepkimede anahtar basamak bir açıl halojenürden bir enolün oluşumunu içerir. (Karboksilik asitlerde enoller kendiliğinden oluşmaz.) Enol oluşumu bu özel halojenlenmenin α konumunda oluşundan sorumludur.



α -Halojenleme için daha uygun bir yöntem D. N. Harpp (McGill Üniversitesi) tarafından geliştirilmiştir. Karboksilik asitlerin SOCl_2 ile tepkimesi sonucu *kolayca* oluşan açıl klorürlerin uygun *N*-halosüksinimit ve eser miktarda HX ile etkileştirilmesi α -kloro ve α -bromo açıl klorürleri verir.

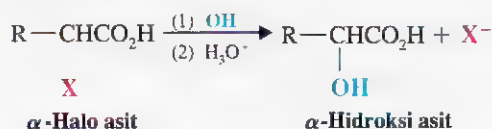


α -İyodo açıl klorürler benzer tepkimelerde moleküler iyodun kullanılmasıyla elde edilebilirler.

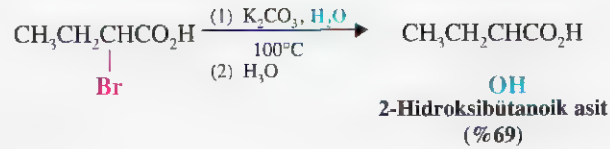
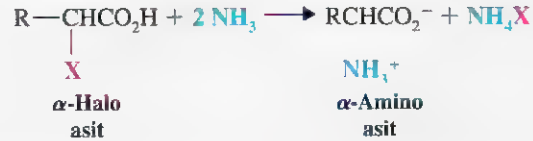


α -Halo asitler, değişik nükleofillerle tepkime verme yatkınlıkları oldukça fazla olduğundan önemli sentetik ara ürünlerdir.

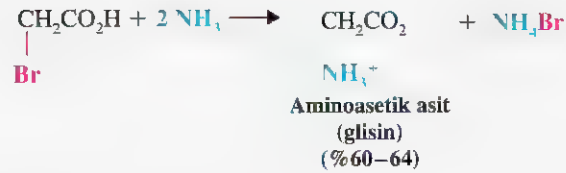
α -Hidroksi Asitlere Dönüşüm



Özel Örnekler

 α -Amino Asitlere Dönüşüm

Özel Örnekler

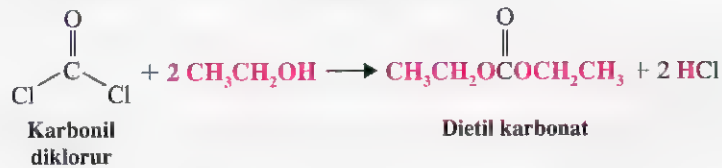


18.10 KARBONİK ASİT TÜREVLERİ

Bölüm 3'ün açılışında tartışılan karbonik anhidraz adlı bir enzim, su ve karbon dioksiti karbonik asite çevirir.

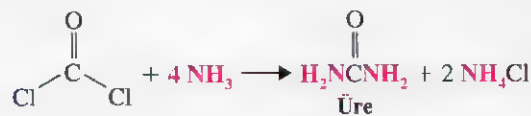
Karbonik asit $\left(\text{HOCOH}\right)$ kararsız bir bileşiktir ve hemen bozunur (karbon dioksit ve su oluşur), bundan dolayı da izole edilemez. Bununla beraber, karbonik asitten türetilen (kağıt üzerinde, laboratuvarında değil) birçok açıl klorür, ester ve amit önemli uygulamaları olan kararlı bileşiklerdir.

Karbonil diklorür (ClCOCl), fosgen olarak da adlandırılan oldukça zehirli bir bileşiktir ve karbonik asidin diaçil klorürü olarak düşünülebilir. Karbonil diklorür iki eşdeğer mol alkolle tepkimeye girerek bir **dialkil karbonat** verir.



Genellikle, tepkime ortamına üçüncül bir amin ilave edilerek meydana gelen hidrojen klorür nötürleştirilir.

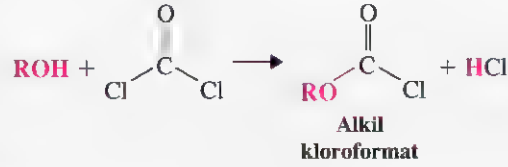
Karbonil diklorür amonyakla tepkimeye girerek **üre**yi verir (Alt bölüm 1.2A).



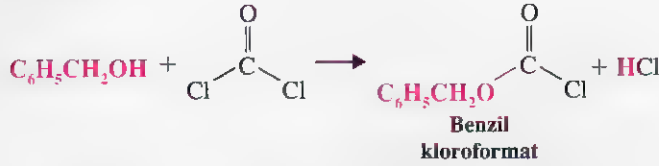
Üre bir çok memelide azot içeren maddelerin metabolizmasının en son ürünüdür ve idrarla birlikte dışarı atılır.

18.10A Alkil Kloroformatlar ve Karbamatlar (Üretanlar)

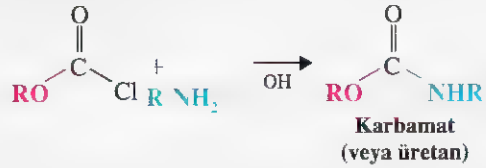
Karbonil diklorürün bir eşdeğer mol alkolle etkileştirilmesi sonucu bir alkil kloroformat meydana gelir.



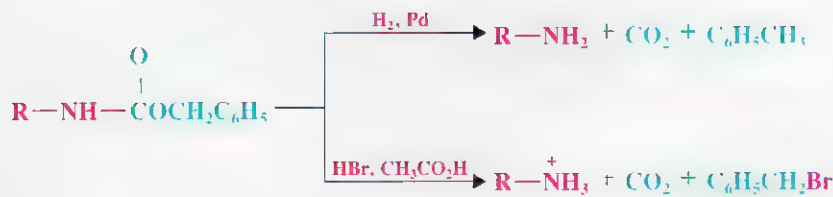
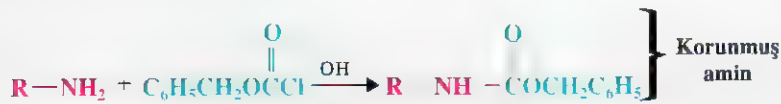
Özel Örnek



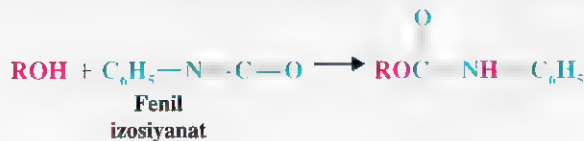
Alkil kloroformat amonyakla veya aminlerle tepkimeye girdiğinde *karbamatlar* veya *üretanlar* denilen bileşikler oluşur.



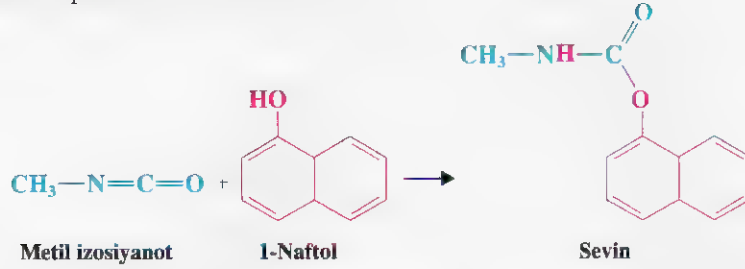
Benzil kloroformat, bir amino grubunu korumak için kullanılır ve benziloksikarbonil grubu olarak adlandırılır. Altbölüm 24.7'de peptit ve proteinlerin sentezinde bu koruma gruplarının nasıl kullanıldığını göreceğiz. Benziloksikarbonil grubunun olumlu bir yanı ılımlı şartlarda kolayca uzaklaştırılabilmesidir. Benziloksikarbonil türevlerinin hidrojen ve bir katalizör ile veya asetik asit içerisinde soğuk HBr ile etkileştirilmesi sonucu bu koruma grubu uzaklaştırılır.



Karbamatlar ayrıca, alkollerin izosiyanatlar, $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, ile tepkimesiyle de sentezlenebilirler. (Karbamatlar çok güzel kristal katı yapıdadırlar ve alkollerin tanınmasında yararlı türevlerdir.) Tepkime, açıl karbonuna nükleofilik katılmanın bir örneğidir.



Sevin olarak adlandırılan haşarat ilacı bir karbamattır. Bu bileşik 1-naftolün metil izosiyanatla tepkimesinde elde edilir.



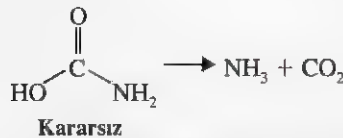
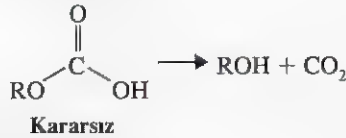
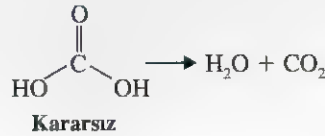
1984'te Hindistan'da Bhopal'da metil izosiyanat üreten fabrikadan olan bir sızıntının yol açtığı trajik bir kaza meydana gelmiştir. Metil izosiyanat oldukça fazla zehirli bir gazdır ve 1800'den fazla insan bu fabrika yakınında hayatlarını kaybetmiştir.

Problem 18.6

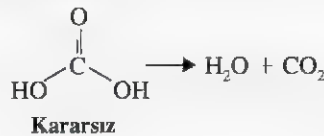
➤ Aşağıdaki tepkimelerde oluşan ürünlerin yapılarını yazınız.

- (a) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH} + \text{C}_6\text{H}_5\text{N}=\text{C}=\text{O} \longrightarrow$
 (b) $\text{ClCOCl} + \text{aşırı } \text{CH}_3\text{NH}_2 \longrightarrow$
 (c) Glisin ($\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2^-$) + $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{OH})\text{Cl} \xrightarrow{\text{OH}^-}$
 (d) (c)'nin ürünü + $\text{H}_2, \text{Pd} \longrightarrow$
 (e) (c)'nin ürünü + soğuk $\text{HBr}, \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \longrightarrow$
 (f) Üre + $\text{OH}^-, \text{H}_2\text{O}, \text{ısı} \longrightarrow$

Alkil kloroformatlar (ROCOCl), dialkil karbonatlar (ROCOOR) ve karbamatlar (ROCONH_2 , ROCONHR v.b.) kararlı bileşikler olmasına rağmen kloroformik asit ($\text{HO-COC}(\text{OH})\text{Cl}$), alkil hidrojen karbonatlar (ROCOOH) ve karbamik asit (HOCONH_2) kararlı değildir. En son belirtilen bileşikler kendiliklerinden bozunarak karbon dioksit açığa çıkarırlar.

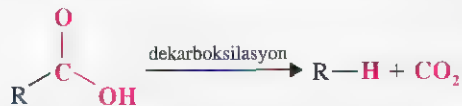


Bu kararsızlık bu maddelere özgü bir özelliktir ve aynı fonksiyonel gruba sahip karbomatik asitler de aynı özelliği gösterirler.



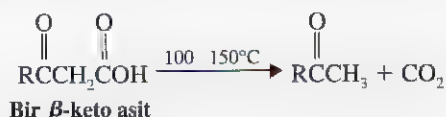
18.11 KARBOKSİLİK ASİTLERİN DEKARBOKSİLASYONU

Karboksilik asitlerin CO_2 kaybettiği tepkimelere *dekarboksilasyon tepkimeleri* denir.



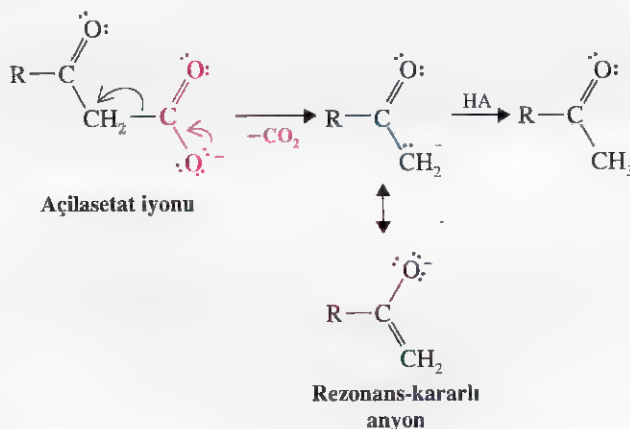
Karbon dioksitin beklenmeyen kararlılığı birçok asidin dekarboksilasyonunun eksotermik olduğunu gösterir, buna rağmen uygulamada bu tepkimenin ilerleyişi her zaman kolay değildir. Çünkü tepkime oldukça yavaştır. Dekarboksilasyonun yeterince hızlı ve sentetik bakımdan kullanışlı olması için moleküllerde özel grupların bulunması gerekir.

Karboksilik asit grubundan bir karbon uzakta bir karbonil grubuna sahip asitlere **β -keto asitler** denir. β -Keto asitlerin $100\text{-}150^\circ\text{C}$ 'a ısıtılmasıyla hızlı bir şekilde dekarboksilasyon gerçekleşir. (Bazı β -keto asitler oda sıcaklığında bile yavaşça dekarboksile olurlar.)



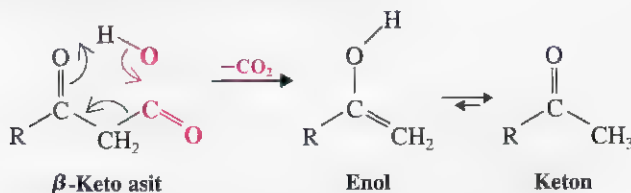
Bu dekarboksilasyon tepkimesinin kolay olmasının iki sebebi vardır:

1. Karboksilat anyonu karbon dioksit kaybettiğinde rezonans kararlı bir enolat anyonu oluşur.



Burada oluşan anyon, normal karboksilik asit anyonunun dekarboksilasyonundan oluşması beklenen RCH_2^- anyonundan çok daha kararlıdır.

2. Asit kendiliğinden dekarboksilasyona uğradığında, dekarboksilasyon, altı halkalı bir geçiş hali üzerinden gerçekleşir.



Bu tepkime doğrudan bir enol verir ve bir anyonik ara ürün oluşmaz. Enol daha sonra bir metil ketona tautomerleşir.

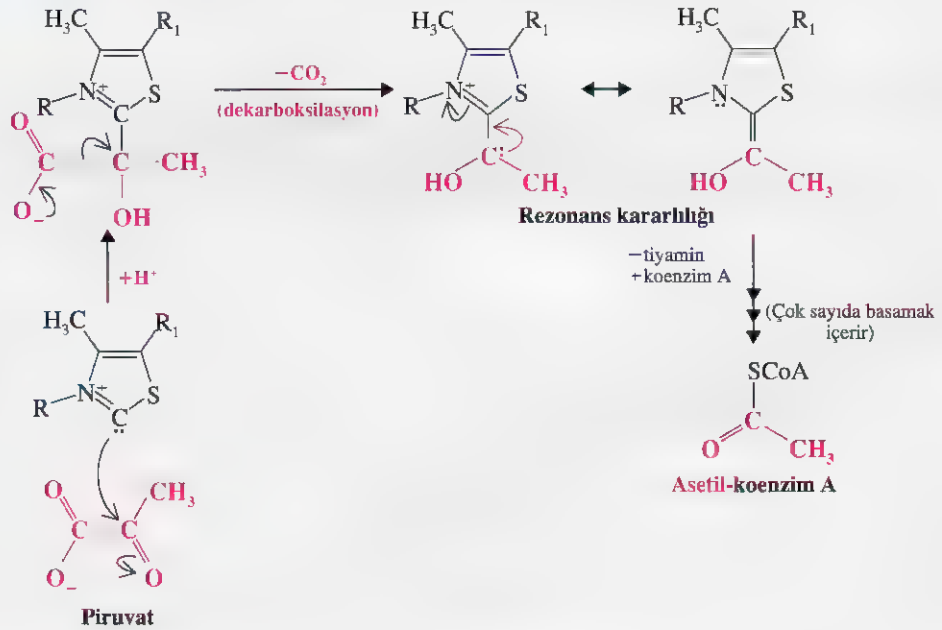
Tiyamin



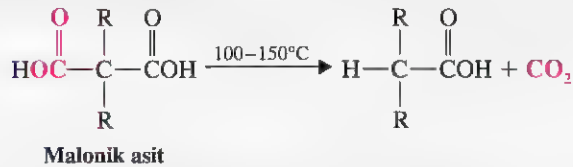
Kepekli ekmekler tiyaminin (vitamin B1) besinsel kaynağıdır.

Tiyamin vitamini; piruvatın, asetil-koenzim A'ya metabolik dekarboksilasyo-
nunda bir koenzim olarak kullanılır. Piruvat dehidrojenaz tarafından katalizle-
nen bu dönüşüm, glikoliz ve sitrik asit çevrimi arasındaki çevrimde temel
bağlantıdır. Bu süreçte tiyamin bağlı enzimin tiyazol halkası (bir yilür yapısın-
da, bkz. Altbölüm 16.10) tarafından piruvat üzerine yapılan nükleofilik atak düz-
gün dörtüzlü bir ara ürünün oluşumuna yol açar. CO₂ ayrılması sonucu oluşan
karbanyon, tiyazol halkasınca rezonansla kararlı kılınır. Bir sonraki tepkime pi-
ruvattan kalan iki karbonu asetil-koenzim A'ya aktarır ve bir başka tepkime çev-
rimi için tiyamin koenzimini bırakır. Bu tepkimedeki tiyaminin temel rolü
karbanyon ara ürününü kararlı hale getirmektir.

Tiyamin tiyazol yilür
(enzim kompleksinin
bir parçası)



Malonik asitler de aynı sebeplerden dolayı kolay bir şekilde dekarboksile olurlar.

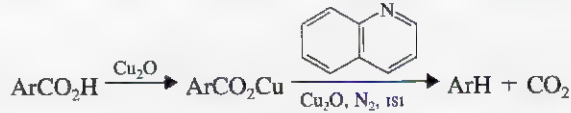


Malonik asitlerin çok kolay dekarboksilasyona uğradıklarına ve halkalı anhidritler (Altbölüm 18.6) oluşturmadıklarına dikkat ediniz.

Bölüm 19'da β -keto asitlerin ve malonik asitlerin dekarboksilasyon tepkimele-
rinin sentetik bakımdan nasıl yararlı olduklarını göreceğiz.

Aromatik karboksilik asitler, bakır(I) tuzuna dönüştürülür ve soy atmosfer altında

kinolin ile bakır(I) oksit varlığında ısıtılırlarsa dekarboksile olabilirler.



18.11A Karboksil Radikallerinin Dekarboksilasyonu

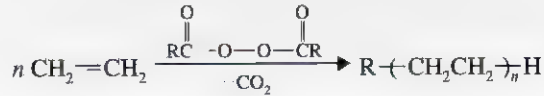
Basit alifatik asitlerin karboksilat iyonları (RCO_2^-) kolayca dekarboksile olamamalarına rağmen karboksil radikalleri (RCO_2^\cdot) dekarboksile olurlar. Bunlar karbondioksit kaybederek ve alkil radikalleri oluşturarak dekarboksilasyona uğrarlar:



Dekarboksilasyon tepkimelerini kullanarak aşağıdaki maddelerin herbirini uygun başlangıç maddelerinden sentezleyiniz. **Problem 18.17**

- (a) 2-Heksanon (c) Sikloheksanon
(b) 2-Metilbütanoik asit (d) Pentanoik asit

Diaçil peroksitler $\left(\text{RC}(=\text{O})-\text{O}-\text{O}-\text{CR}(=\text{O}) \right)$ ısıtıldıklarında hemen bozunurlar (a) Bu kararsızlığın nedeni nedir? (b) Diaçil peroksitin bozunmasıyla CO_2 oluşur. Bu dekarboksilasyon nasıl olmuştur? (c) Diaçil peroksitler radikal tepkimelerinde başlatıcı olarak kullanılırlar. Örneğin alkenlerin polimerleşmesinde: **Problem 18.18**



Tepkimenin basamaklarını gösteriniz.

18.12 AÇIL BİLEŞİKLERİ İÇİN KİMYASAL DENEMELER

Karboksilik asitler zayıf asitlerdir ve asitlikleri onları tanımamıza yardımcı olur. Suda çözünen karboksilik asitlerin sulu çözeltileri mavi turnusol kâğıdıyla asit testini verir. Suda çözünmeyen karboksilik asitler sulu sodyum hidroksit ve sulu sodyum bikarbonat (Altbölüm 18.2C'ye bakınız) içerisinde çözünürler. Sulu sodyum bikarbonat reaktifi karboksilik asitleri fenollerin birçoğundan ayırt etmemize yardımcı olur. Di- ve trinitrofenoller hariç, fenoller sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünmezler, karboksilik asitler sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözüldüklerinde karbon dioksit açığa çıkarılır.

Açıl klorürler su içerisinde hidroliz olurlar ve oluşan klorür iyonları sulu gümüş nitratla etkileştirildiğinde çöker. Asit anhidritler sulu sodyum hidroksit içerisinde kısa bir süre ısıtıldıkları zaman çözünürler.

Esterler ve amitler sodyum hidroksit ile geri soğutucu altında kaynatıldıklarında yavaşça hidroliz olurlar. Bir ester, karboksilat anyonu ve alkol; bir amit, karboksilat anyonu ve bir amin veya amonyak oluşturur. Hidroliz ürünleri olan asit ve alkol veya amin, izole edilip tanınabilir. Sübstitüe olmamış amitlerin baz destekli hidrolizlerinde amon-

yak meydana geldiğinden, bu amonyak, tepkime karışımı üzerindeki buhara kırmızı turnusol kâğıdı tutulduğunda tespit edilebilir.

Amitler aminlerden sulu HCl ile ayırt edilebilirler. Birçok amin sulu HCl içerisinde çözünür; oysa birçok amit çözünmez (bkz. Problem 13.38).

Karboksilik Asitler ve Türevlerinin Tepkimelerinin Özeti

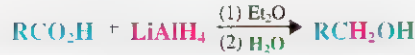
Karboksilik asitlerin ve türevlerinin tepkimeleri bu kısımda özetlenmiştir. Bu özetteki tepkimelerin bir çoğu (tamamı değil) açıl transfer tepkimeleridir (bu tepkimeler Altbölüm 18.5 ve daha sonrasında gösterilmiştir). Bu özeti kullanarak Altbölüm 18.4'ü tekrar etmiş olacaksınız. Bu da açıl transferlerinin genel nükleofilik katılma-ayrılma mekanizmalarını göstermektedir. Öğretme bakımından özel açıl transferi tepkimelerini bu genel mekanizmadan sonra vererek bu mekanizmayla ilişkilendirmek daha uygun olur. Birçok durumda tepkime proton aktarımı basamaklarını içerir; bunun nedeni, ayrılan grubu daha kolay ayrılan bir grup haline getirmek veya tepkimenin herhangi bir anında protonun kuvvetli bir baza aktarılmasını sağlamaktır. Açıl transfer tepkimelerinde esas olan nükleofilik katılma-ayrılma basamağı kolayca ayırt edilebilir.

Karboksilik Asitlerin Tepkimeleri

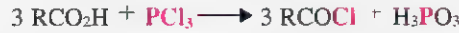
1. Asitler olarak (Altbölüm 3.10 ve 18.2C'de tartışılmıştır).



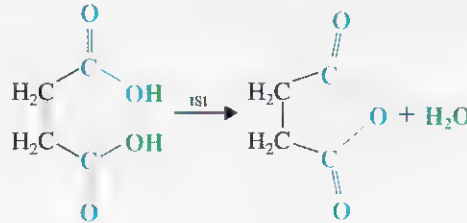
2. İndirgenme (Altbölüm 12.3'te tartışılmıştır).



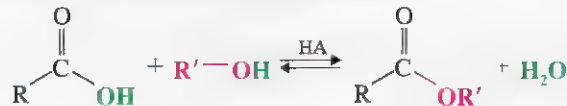
3. Açıl klorüre dönüşüm (Altbölüm 18.5'de tartışılmıştır).



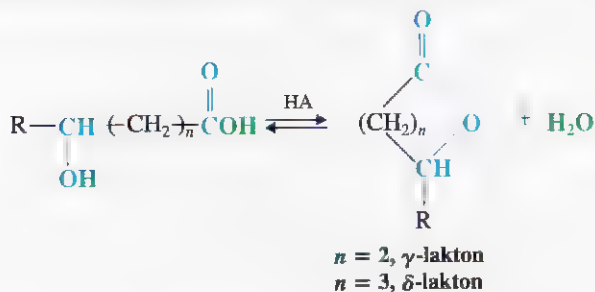
4. Asit anhidritlere dönüşüm (Altbölüm 18.6'da tartışılmıştır).



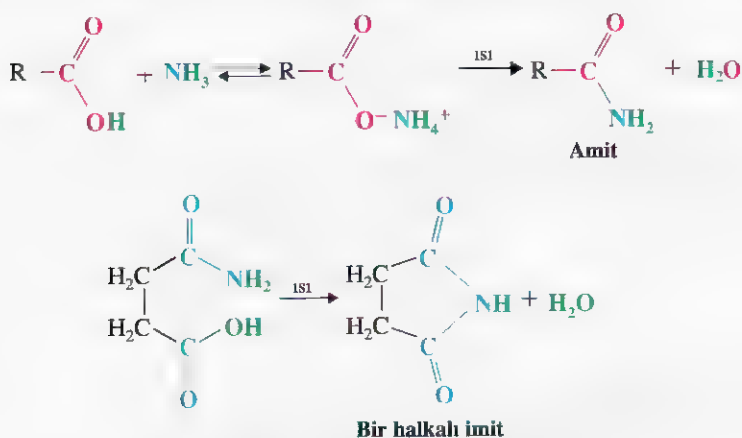
5. Esterlere dönüşüm (Altbölüm 18.7'de tartışılmıştır).



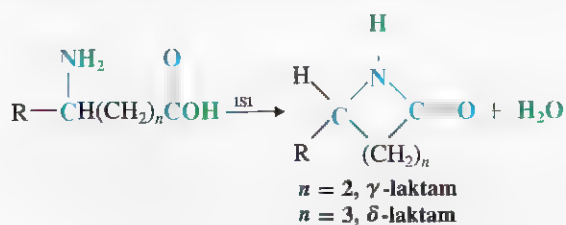
6. Laktonlara dönüşüm (Alt bölüm 18.7C'de tartışılmıştır).



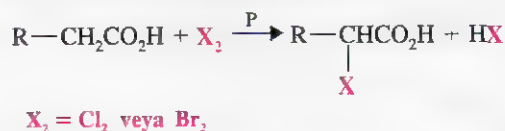
7. Amit ve imitlere dönüşüm (Alt bölüm 18.8'de tartışılmıştır).



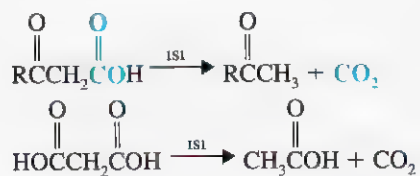
8. Laktamlara dönüşüm (Alt bölüm 18.8I'de tartışılmıştır).



9. α-Halojenlenme (Alt bölüm 18.9'da tartışılmıştır).

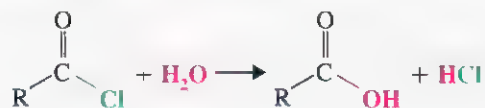


10. Dekarboksilasyon (Alt bölüm 18.11'de tartışılmıştır).



Açıl Klorürlerin Tepkimeleri

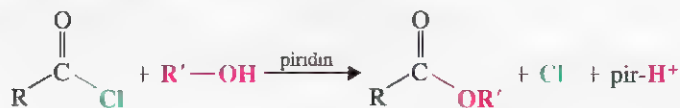
1. Asitlere dönüşüm (Altbölüm 18.5B'de tartışılmıştır).



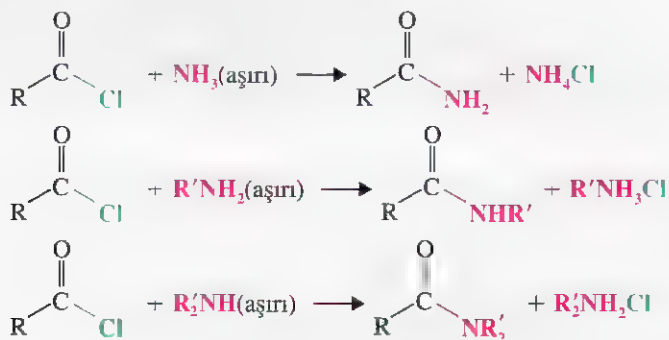
2. Anhidritlere dönüşüm (Altbölüm 18.6A'da tartışılmıştır).



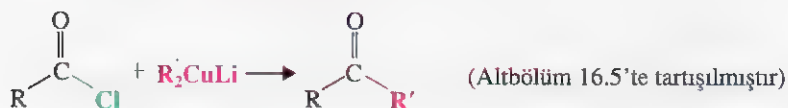
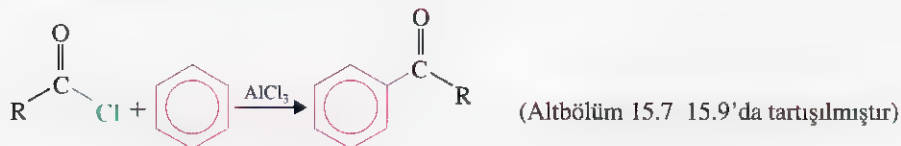
3. Esterlere dönüşüm (Altbölüm 18.7A'da tartışılmıştır).



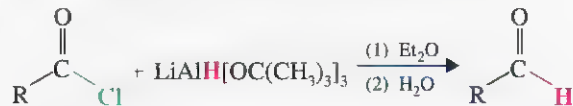
4. Amitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8B'de tartışılmıştır).



5. Ketonlara dönüşüm.

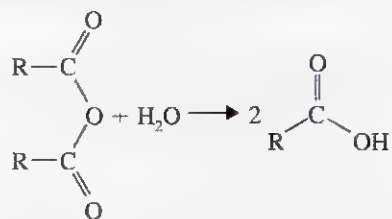


6. Aldehitlere dönüşümü (Altbölüm 16.4'te tartışılmıştır).

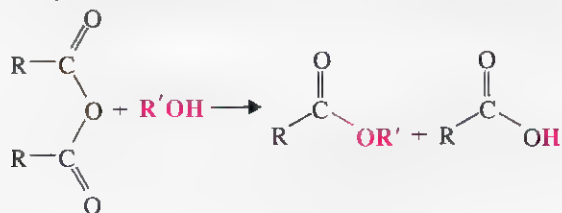


Asit Anhidritlerinin Tepkimeleri

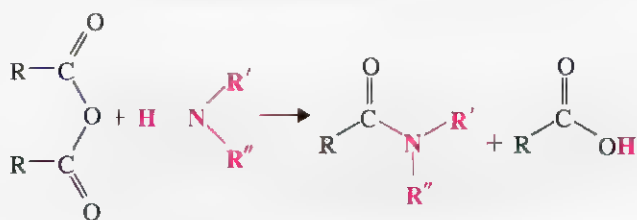
1. Asitlere dönüşümü (Alt bölüm 18.6B'ye bkz.).



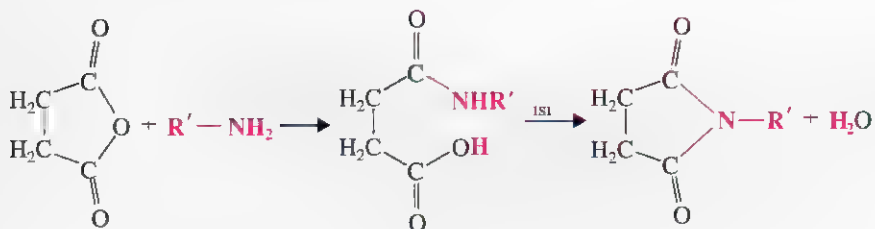
2. Esterlere dönüşüm (Alt bölüm 18.6B ve 18.7A'da tartışılmıştır).



3. Amitlere ve imitlere dönüşüm (Alt bölüm 18.8C'de tartışılmıştır).

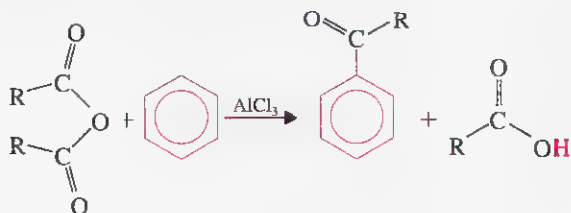


R' ve/veya R'' H olabilir.



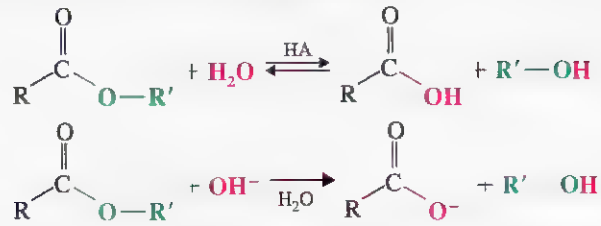
R', H olabilir.

4. Aril ketonlara dönüşüm (Alt bölüm 15.7 – 15.9'da tartışılmıştır).

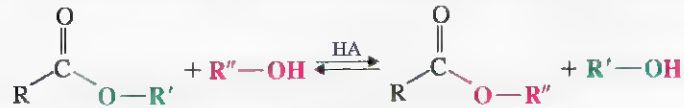


Esterlerin Tepkimeleri

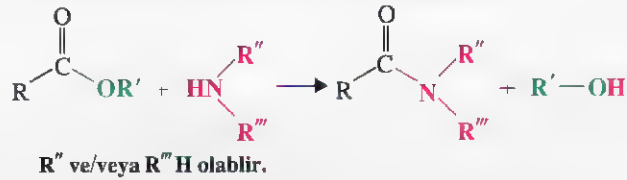
1. Hidroliz (Altbölüm 18.7'de tartışılmıştır).



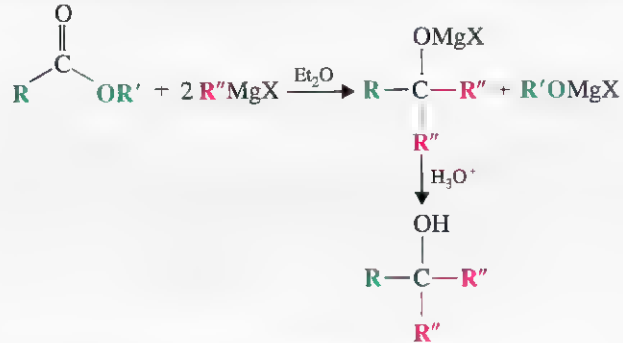
2. Başka esterlere dönüşüm: transesterleşme (Problem 18.11'de tartışılmıştır).



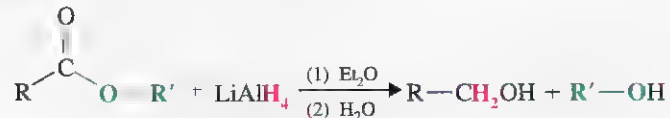
3. Amitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8D'de tartışılmıştır).



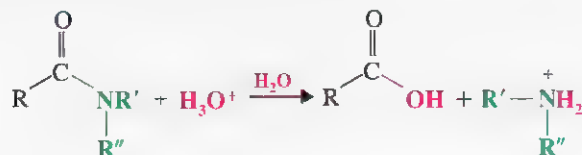
4. Grignard reaktifleriyle tepkime (Altbölüm 12.8'de tartışılmıştır).

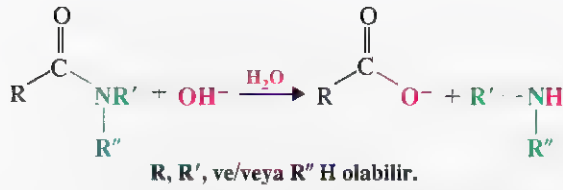


5. İndirgenme (Altbölüm 12.3 de tartışılmıştır).

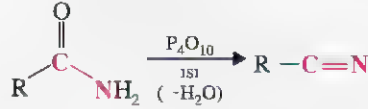
**Amitlerin Tepkimeleri**

1. Hidroliz (Altbölüm 18.8F'de tartışılmıştır).

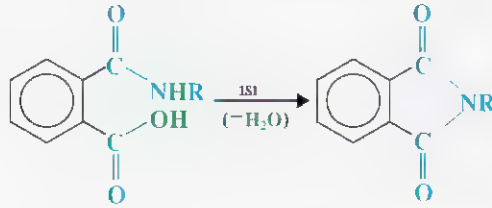




2. Nitrillere dönüşüm: Dehidrasyon (Altbölüm 18.8G'de tartışılmıştır).

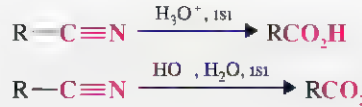


3. İmitlere dönüşüm (Altbölüm 18.8C'de tartışılmıştır).

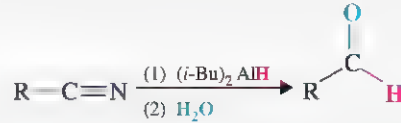


Nitrillerin Tepkimeleri

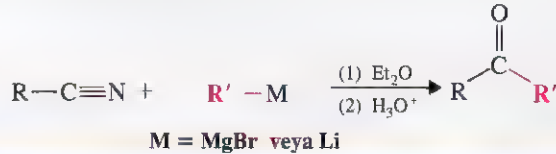
1. Karboksilik asit veya karboksilat anyonuna hidroliz (Altbölüm 18.8H).



2. (*i*-Bu)₂AlH (DIBAL-H, Altbölüm 16.4) ile bir aldehite indirgenme.



3. Grignard veya organolityum reaktifleriyle bir ketona dönüşüm (Altbölüm 16.5D).



Anahtar Terimler ve Kavramlar

Açıl Bileşikleri

Karboksilik asit türevleri

Siyanohidrinler

Açıl transfer tepkimesi

Dekarboksilasyon

Nükleofilik katılma–ayrılma

Altbölüm 18.1

Altbölüm 18.2

Altbölümler 16.9 ve 18.3

Altbölüm 18.4

Altbölüm 18.11

Altbölüm 18.4

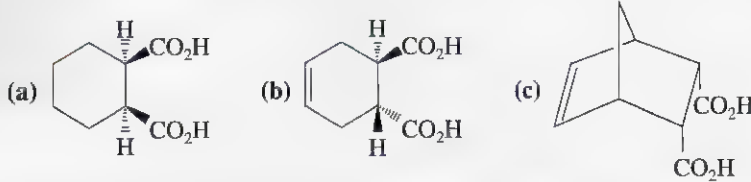
Sabunlaşma
Transesterleşme
Laktonlar
Laktamlar

Altbölüm 18.7B
Altbölüm 18.7
Altbölüm 18.7C
Altbölüm 18.8I

- EK PROBLEMLER 18.19** Aşağıdaki her bir bileşiğin yapı formülünü yazınız:
- | | |
|----------------------------------|---|
| (a) Heksanoik asit | (l) Dietil adipat |
| (b) Heksanamit | (m) İzobütil propanoat |
| (c) <i>N</i> -Etilheksanamit | (n) 2-Naftoik asit |
| (d) <i>N,N</i> -Dietilheksanamit | (o) Maleik asit |
| (e) 3-Heksandiok asit | (p) 2-Hidroksibütandiok asit (malik asit) |
| (f) 2-Metil-4-heksenoik asit | (q) Fumarik asit |
| (g) Heksandiok asit | (r) Süksinik asit asit |
| (h) Ftalik asit | (s) Süksinimit |
| (i) İzofthalik asit | (t) Malonik asit |
| (j) Tereftalik asit | (u) Dietil malonat |
| (k) Dietil oksalat | |
- 18.20** Aşağıdaki bileşiklerin her biri için IUPAC veya yaygın adını yazınız:
- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| (a) $C_6H_5CO_2H$ | (f) $C_6H_5CO_2C_6H_5$ |
| (b) $C_6H_5COC_6H_5$ | (g) $CH_3CO_2CH(CH_3)_2$ |
| (c) $C_6H_5CONH_2$ | (h) $CH_3CON(CH_3)_2$ |
| (d) $(C_6H_5CO)_2O$ | (i) CH_3CN |
| (e) $C_6H_5CO_2CH_2C_6H_5$ | |
- 18.21** *p*-Klorotoluenin aşağıdaki her bir bileşiğe nasıl dönüştürülebileceğini gösteriniz:
- | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| (a) <i>p</i> -Klorobenzoik asit | (c) <i>p</i> - $ClC_6H_4CH(OH)CO_2H$ |
| (b) <i>p</i> -Klorofenilasetik asit | (d) <i>p</i> - $ClC_6H_4CH=CHCO_2H$ |
- 18.22** Aşağıdaki sentezleri yapınız.
- | |
|------------------------------------|
| (a) Asetik asitten malonik asit |
| (b) 1,4-Bütandiolden süksinik asit |
| (c) Sikloheksanolden adipik asit |
- 18.23** Aşağıdaki bileşiklerin her birinden pentanoik asitin nasıl sentezlenebileceğini gösteriniz.
- | | |
|----------------------------|--------------|
| (a) 1-Pentanol | (c) 5-Deken |
| (b) 1-Bromobütan (iki yol) | (d) Pentanal |
- 18.24** Asetil klorürün aşağıdaki maddelerin her biri ile olan tepkimesinde oluşan ana organik ürün nedir?
- | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| (a) H_2O | (i) CH_3NH_2 (aşırı) |
| (b) CH_3CH_2Li (aşırı) | (j) $C_6H_5NH_2$ (aşırı) |
| (c) $CH_3(CH_2)_2CH_2OH$ ve piridin | (k) $(CH_3)_2NH$ (aşırı) |
| (d) NH_3 (aşırı) | (l) CH_3CH_2OH ve piridin |
| (e) $C_6H_5CH_3$ ve $AlCl_3$ | (m) $CH_3CO_2^-Na^+$ |
| (f) $LiAlH_4[OC(CH_3)_3]_3$ | (n) CH_3CO_2H ve piridin |
| (g) $(CH_3)_2CuLi$ | (o) Fenol ve piridin |
| (h) $NaOH/H_2O$ | (p) NBS, HBr, ve $SOCl_2$ |
- 18.25** Asetik anhidritin aşağıdaki maddelerin her biriyle olan tepkimesinde oluşan ana organik ürün nedir?
- | | | |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|
| (a) NH_3 (fazla) | (c) $CH_3CH_2CH_2OH$ | (e) $CH_3CH_2NH_2$ (aşırı) |
| (b) H_2O | (d) $C_6H_6 + AlCl_3$ | (f) $(CH_3CH_2)_2NH$ (aşırı) |

* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.

- 18.26** Problem 18.25'teki her bir reaktif süksinik anhidritle tepkimeye girdiğinde oluşan ana organik ürün nedir?
- 18.27** 1-Fenilnaftalinin sentezini, benzen ve süksinik anhidritten başlayarak ve gerekli başka reaktifleri kullanarak gösteriniz.
- 18.28** Aşağıdaki her bir bileşiği *cis*- veya *trans*- $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$ 'den (yani, maleik asit veya fumarik asitten) başlayarak ve gerekli başka maddeleri kullanarak sentezleyiniz.

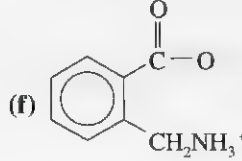
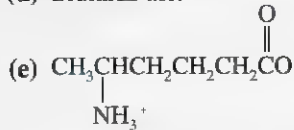


- 18.29** Aşağıdakilerin her biriyle etil propanoatın tepkimesinden hangi ürünler elde edilir?
- (a) H_3O^+ , H_2O (c) 1-Oktanöl, HCl (e) LiAlH_4 , sonra H_2O
 (b) OH^- , H_2O (d) CH_3NH_2 (f) Aşırı $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, sonra H_2O
- 18.30** Aşağıdakilerin her biriyle propanamit tepkimeye girdiğinde hangi ürünler elde edilir?
- (a) H_3O^+ , H_2O (b) OH^- , H_2O (c) P_4O_{10} ve 181

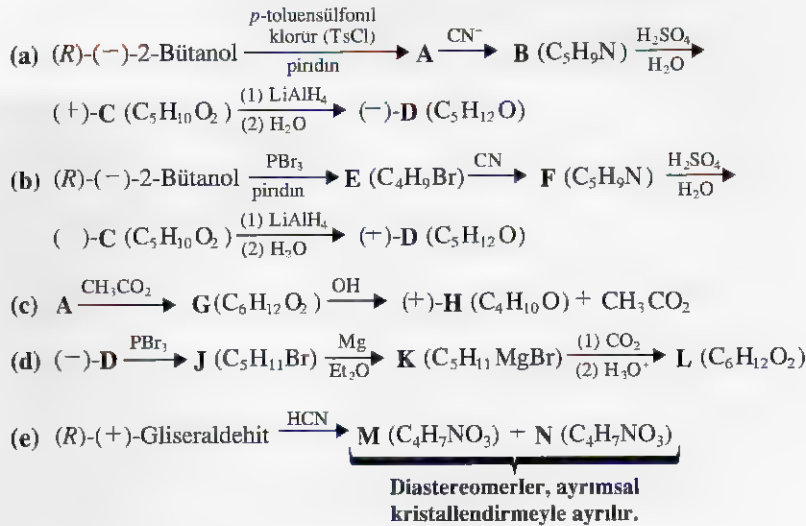
- 18.31** Problem 18.30 (a) ve (b) için ayrıntılı mekanizmaları yazınız.

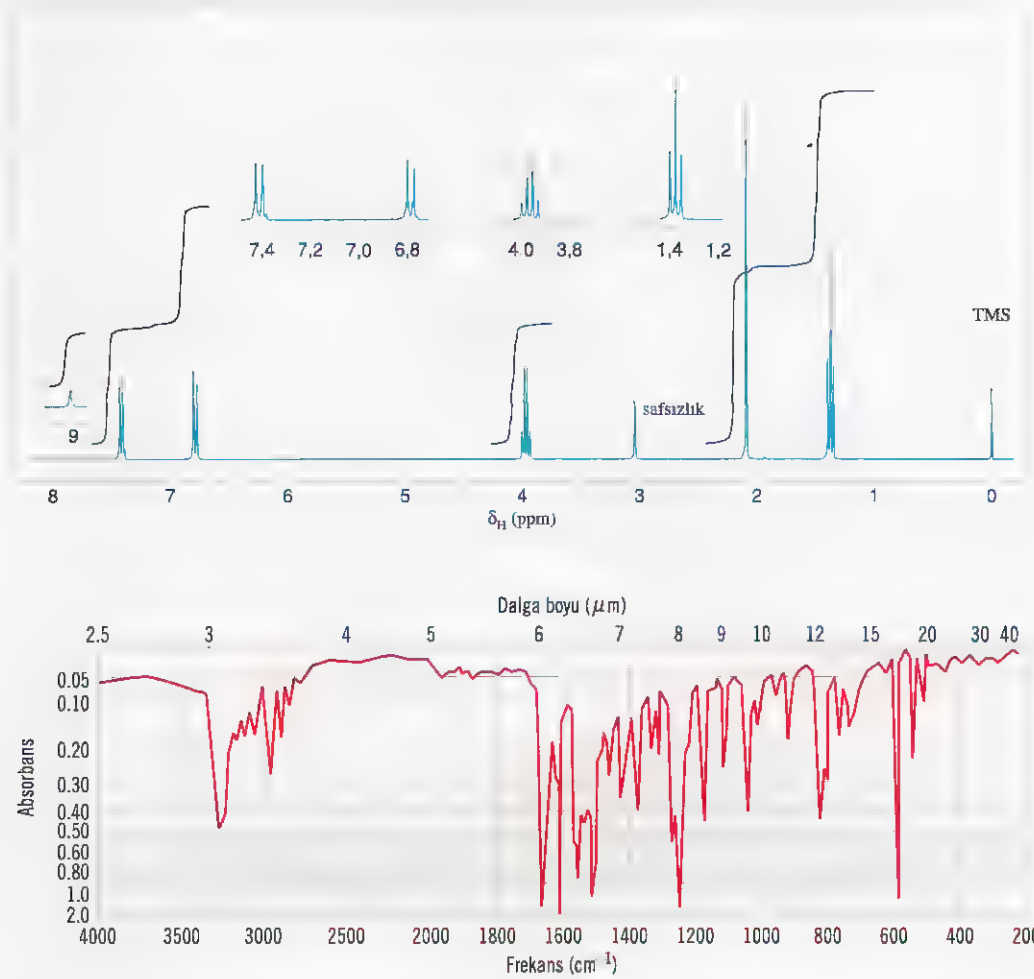
- 18.32** Aşağıdaki bileşiklerin her birinin ısıtılmasıyla hangi ürünler elde edilir.

- (a) 4-Hidroksibütanoik asit
 (b) 3-Hidroksibütanoik asit
 (c) 2-Hidroksibütanoik asit
 (d) Glutarik asit



- 18.33** A–Q bileşiklerinin stereokimyasal formüllerini yazınız.





Şekil 18.5 Fenasetinin 300 MHz ^1H NMR ve İR spektrumları. ^1H NMR piklerinin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir. (Infrared spektrumu Saddler Araştırma Laboratuvarından alınmıştır, Philadelphia.)

(c) $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$

^1H NMR spektrumu

Üçlü δ 1,2 (3H)

Birli δ 3,5 (2H)

Dörtlü δ 4,1 (2H)

Çoklu δ 7,3 (5H)

İR spektrumu

1740 cm^{-1}

(d) $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$

^1H NMR spektrumu

Birli δ 6,0

Birli δ 11,70

İR spektrumu

2500–2700 cm^{-1} geniş pik

1705 cm^{-1}

(e) $\text{C}_4\text{H}_7\text{ClO}_2$

^1H NMR spektrumu

Üçlü δ 1,3

Birli δ 4,0

Dörtlü δ 4,2

İR spektrumu

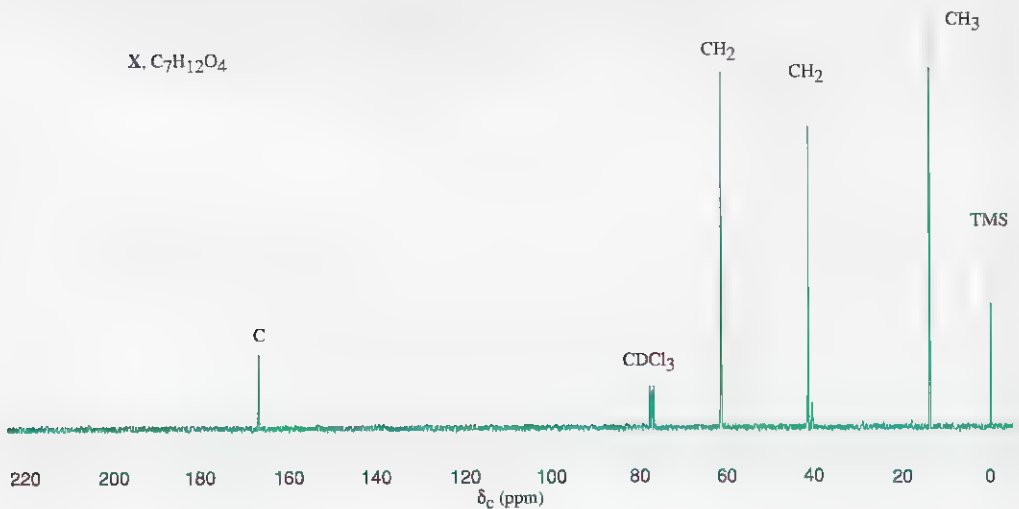
1745 cm^{-1}

- 18.37** *N,N*-Dietil-*m*-toluamit, $m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ böcek kovucu bir maddedir. *m*-Toluik asitten başlayarak bu maddenin sentezini gösteriniz?
- 18.38** Amitler karşılık geldikleri aminlerden daha zayıf bazdırlar. Örneğin, suda çözünmeyen birçok amin (RNH_2) seyreltik sulu asitler (sulu HCl , H_2SO_4 gibi) içerisinde alkilamonyum tuzları (RNH_3^+X^-) oluşturarak çözünür. Onlara karşılık gelen amitler (RCONH_2) ise *seyreltik sulu asitlerde çözünmezler*. Buna göre, amitlerin aminlere oranla çok daha zayıf baz oluşlarını açıklayınız.
- 18.39** Amitler aminlerden daha az bazik fakat daha kuvvetli asitlerdir. Amitlerin $\text{p}K_a$ değerleri 14-16 arasındadır. Aminlerin $\text{p}K_a$ 'sı ise 33-35 aralığındadır. (a) Amitlerin çok daha kuvvetli olan asitlikleri hangi etkenlere bağlıdır? (b) İmitler

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{RC})_2\text{NH} \end{array}$ yapısındadır ve amitlerden daha kuvvetli asitlerdir. İmitlerin $\text{p}K_a$ değerleri 9-10'dur ve suda çözünmemelerine karşılık sulu NaOH içerisinde sodyum tuzları oluşturarak çözünürler. İmitlerin daha fazla asidik oluşunu hangi ek etken açıklar?

- 18.40** X Bileşiği ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4$), sulu sodyum bikarbonat içerisinde çözünmez. X'in İR spektrumu 1740 cm^{-1} 'de kuvvetli bir soğurma piki verir, ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 18.6'da verilmiştir. X'in yapısı nedir?

- 18.41** Alkiltiyo asetatlar $\left(\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{R}\right)$, tiyolasetik asit $\left(\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{SH}\right)$ ve bir alkenin ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) peroksitle başlatılan bir tepkimesiyle elde edilebilir. (a) Bu tepkime için uygun bir mekanizma yazınız. (b) Bu tepkimenin, 2-me-

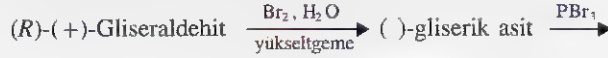


Şekil 18.6 Problem 18.40'da verilen X bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu. DEPT ^{13}C NMR spektrumdan elde edilen bilgiler her bir pik üzerinde verilmiştir.

til-2-bütenden 3-metil-2-bütantiyolün sentezinde nasıl kullanılabileceğini gösteriniz.

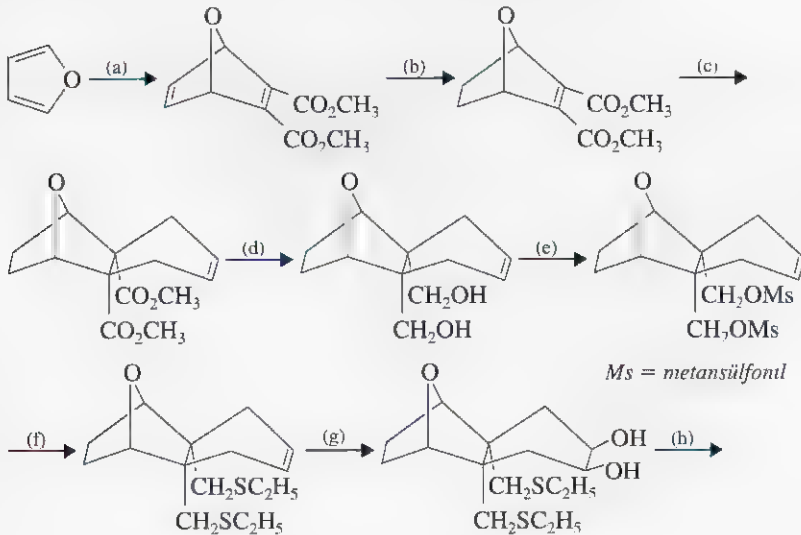
- 18.42** *cis*-4-Hidroksisikloheksankarboksilik asitin ısıtılmasıyla bir lakton oluşur, fakat, *trans*-4-hidroksisikloheksankarboksilik asit bu tepkimeyi vermez, niçin? Açıklayınız.

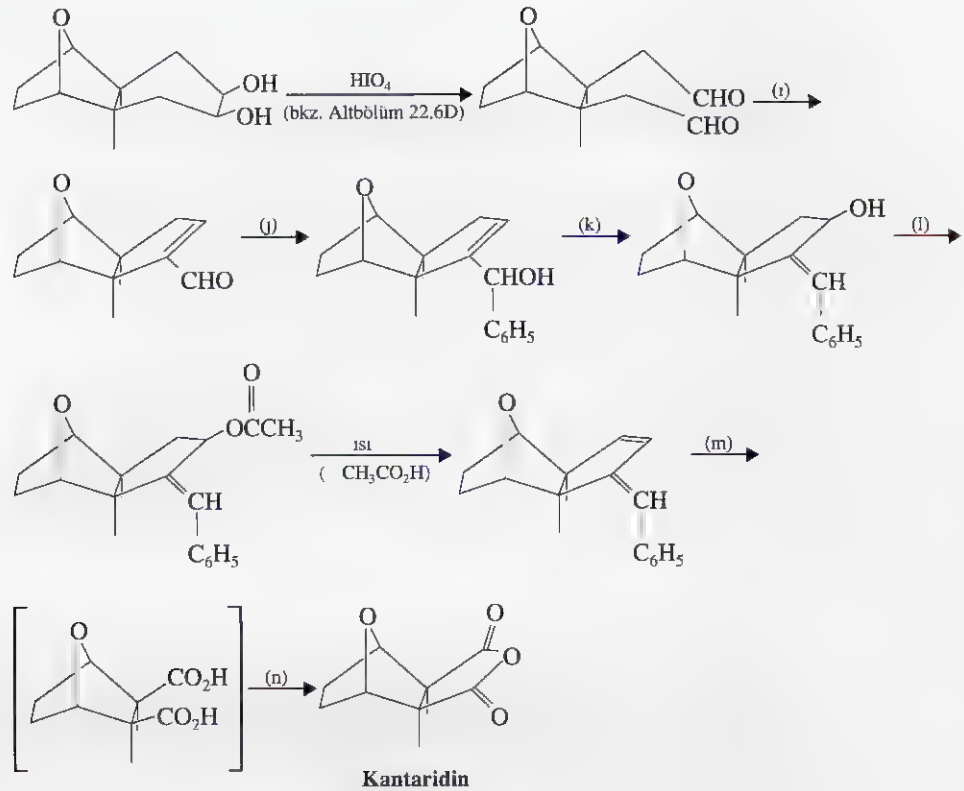
- 18.43** (*R*)-(+)-Gliseraldehit, aşağıdaki sentetik yolla (+)-malik asite dönüştürülebilir. Her bir basamaktaki ürünlerin stereokimyasal yapılarını yazınız.



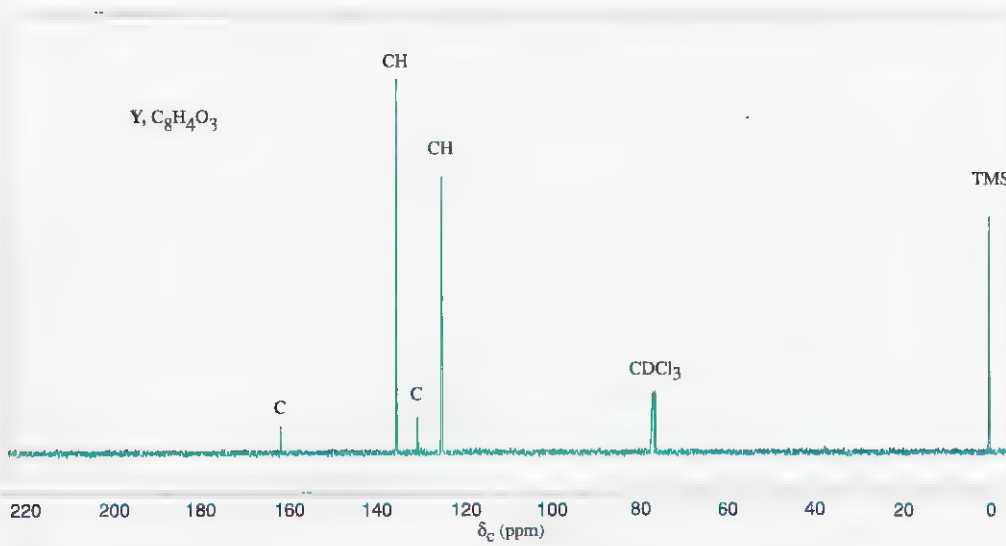
- 18.44** (*R*)-(+)-Griseraldehit (–)-malik asite de dönüştürülebilir. Bu sentez Problem 18.33'teki (e) ile (g) şıkları; (*R*)-(+)-gliseraldehitin (–)-tartarik asite dönüşümü ile başlar. Daha sonra (–)-tartarik asit fosfor tribromürle tepkimeye sokularak bir alkolik —OH grubunun —Br grubuyla yer değiştirmesi sağlanır. Bu basamak atağa uğrayan karbon atomu üzerinde konfigürasyonun devrilmesi ile sonuçlanır. Bu tepkimede oluşan ürünün çinko ve asitle etkileştirilmesi sonucu (–)-malik asit oluşur. (a) Bu tepkimelerin bütün basamaklarındaki her bir ara ürünün stereokimyasal yapılarını gösteriniz. (b) (–)-Tartarik asitin fosfor tribromür ile etkileştirildiği basamakta, iki tane değişebilir —OH olmasına rağmen sadece bir stereoizomer oluşur. Bunun nedenini açıklayınız? (c) (–)-Tartarik asitin fosfor tribromür ile etkileştiği basamağın “karışık” stereokimya ile meydana geldiğini varsayalım. Yani atağın olduğu karbon atomunda hem devrilmenin olduğunu hem de konfigürasyonun korunduğunu varsayalım. Bu durumda kaç stereoizomer meydana gelirdi? (d) Bu durum tepkimenin sonucunda nasıl bir farklılık meydana getirirdi?

- 18.45** Kantaridin deriyi kuvvetli kabartan bir maddedir ve kurutulmuş böceklerden (*Cantharis vesicatoria* veya “İspanyol sineği”) izole edilebilir. 1953 yılında Kolombiya Üniversitesinde bulunan Gilbert Stork tarafından kantaridinın stereözgü sentezi yayınlanmıştır. Sentez aşağıda gösterilmiştir. Bu tepkimelerde (a)–(n) arasında verilmeyen reaktifleri yazınız.



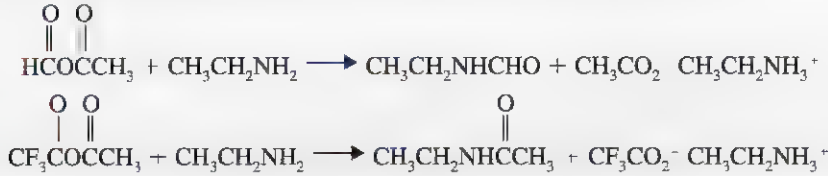


- 18.46** Kantaridin yapısını dikkatlice inceleyiniz (Problem 18.45) ve (a) furandan (Altbölüm 14.9) başlayarak kantaridin için iki basamaklı olası bir sentez öneriniz. (b) 1928 yılında F. von Bruchhausen ve H. W. Bersch, Münster Üniversitesi'nde Diels ve Alder'in yeni bir dien katılmasını açıkladıkları ilk makalelerinin yayınlanmasından yalnızca bir kaç ay sonra bu iki basamaklı sentezi yaptılar ve beklenen katılmanın olmadığını buldular. von Bruchhausen ve H. W. Bersch kantaridin yüksek sıcaklıklarda kararlı olduğunu da buldular ve kantaridin palladyum ile ısıtılmasıyla bozunduğunu (parçalandığını) tespit ettiler. Bozunma ürünleri içinde furan ve dimetil maleik anhidritin de olduğunu saptadılar. Bozunmada ne olmuştur? Bozunma neden olabilir? Denenen sentezin ilk basamağı neden gerçekleşmemiştir?
- 18.47** Y Bileşiği ($C_8H_4O_3$) sulu sodyum bikarbonat içerisinde hafifçe ısıtıldığında yavaşça çözünür. Y'nin IR spektrumunda 1779 ve 1854 cm^{-1} 'de kuvvetli pikler vardır. Y'nin ^{13}C NMR spektrumu Şekil 18.7'de verilmiştir. Y'nin bikarbonat çözeltisinin asitlendirilmesi sonucu Z bileşiği oluşur. Z bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda dört pik görülmektedir. Y etanol içerisinde ısıtıldığında AA bileşiği oluşur. AA Bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda 10 pik gözlemlenmiştir. Buna göre Y, Z, ve AA'nın yapılarını tahmin ediniz.
- 18.48** Keten, $H_2C=C=O$, endüstriyel olarak önemli bir kimyasaldır. Asetik asitin yüksek sıcaklıkta dehidrasyonundan veya asetonun pirolizinin elde edilebilir. Ketenin aşağıdaki bileşiklerle tepkimeye girmesi sonucu oluşan ürünleri tahmin ediniz (a) etanol, (b) asetik asit, (c) etilamin (İpucu: Markovnikov katılması gerçekleşir.)



Şekil 18.7C Problem 18.47'deki Y bileşiğinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektromu. DEPT ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen bilgiler her bir pikin üzerinde gösterilmiştir.

18.49 İki asimetrik anhidrit etilenaminle aşağıdaki gibi tepkimeye girer:

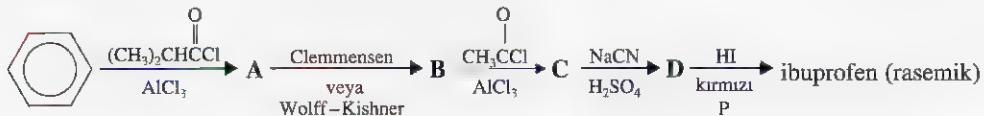


Her bir tepkimede meydana gelen ürünlerin nasıl oluştuğunu açıklayınız.

18.50 1-Naftolden başlayarak Altbölüm 18.10A'da gösterilen Sevin adlı haşarat ilacının bir başka sentezini öneriniz.

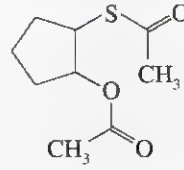
18.51 İbuprofen (Altbölüm 5.10) sentezini benzenden çıkarak, bir basamakta da **klorometilleme** kullanarak yapınız. Klorometilleme tepkimesi Friedel-Crafts tepkimesinin özel bir durumudur; HCHO ve HCl karışımının ZnCl_2 içerisindeki bir tepkimesiyle aromatik halkaya $-\text{CH}_2\text{Cl}$ grubu katılır.

18.52 Aşağıda ibuprofenin alternatif sentezi verilmiştir. A – D maddelerinin yapı formüllerini yazınız.



18.53 Sinamaldehyt (3-fenil-2-propenal) sentezi için olan bir yöntemde bir kimyacı 3-fenil-2-propen-1-olü sülfürik asit içerisindeki $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ile etkileştirdi. Oluşan ürünün ^{13}C NMR spektrumunda δ 164,5'te bir pik gözlemlendi. 3-Fenil-2-propen-1-ol, CH_2Cl_2 içerisinde PCC ile etkileştirildiğinde ise oluşan ürünün ^{13}C NMR spektrumunda δ 193,3'te bir pik gözükmemektedir (her iki maddenin diğer karbon pikleri benzer kimyasal kayma değerine sahiptir.) (a) Hangi tepkime sinamaldehyti oluşturur? (b) Diğer ürün nedir?

***18.54** İki stereoizomer **A** ve **C** aşağıdaki yapıya sahiptir:



A izomerinin baz destekli hidroliziyle **B** ürünü oluşur. **B**'nin bazı spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

MS (m/z): 118 (M^+)

IR (cm^{-1}): 3415, 2550

^1H NMR (δ): 1,51, 1,66; 1,77, 2,65 ve 3,55'da çoklu pikler (alan oranları 2 : 2 : 2 : 1 : 1)

^{13}C NMR (δ): 16(CH_2), 28(CH_2), 30(CH_2), 39(CH) ve 77(CH)

Aynı şartlarda **C** izomeri **D** ürününü verir. **D**'nin spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

MS (m/z): 100 (M^+)

IR (cm^{-1}): 3020

^1H NMR (δ): 1,51, 1,84 ve 2,25'de çoklu pikler (alan oranları 1 : 2 : 1)

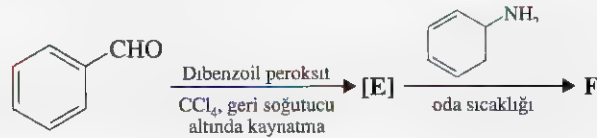
^{13}C NMR (δ): 22 (CH_2), 33(CH_2), 35 (CH_2)

(a) **A** ve **B**'nin yapılarını bulunuz?

(b) **C** ve **D**'nin yapılarını bulunuz?

(c) **B** ve **D**'nin oluşumları için mekanizmalarını yazınız?

***18.55** **E** ara ürününden (izole edilememiştir) geçerek **F** son ürününü oluşturan aşağıdaki iki basamaklı tepkimeye göz önüne alınız.



E'nin bazı spektrum verileri aşağıda verilmiştir.

MS (m/z): 105 (M^+ : değil), 77

IR (cm^{-1}): 3065 (2600'dan 3600'a kadar olan bant), 1774, 1595, 1485, 775, 685

^1H NMR (δ): 7,6 (çoklu, 3H) ve 8,1 (çoklu, 2H)

^{13}C NMR (δ): 129(CH), 131(CH), 133(CH) ve 168(C)

F nin seçilmiş verileri:

MS (m/z): 197 (M^+)

IR (cm^{-1}): (CCl_4 içerisinde): 3200, 3065, 1690, 1530

^1H NMR (δ): 10,0 (b), 7,9 (ç, 4H), ve 7,3 (ç, 6H)

(a) **E** ve **F**'nin yapılarını bulunuz?

(b) **E** ve **F**'nin oluşumunun mekanizmasını yazınız.

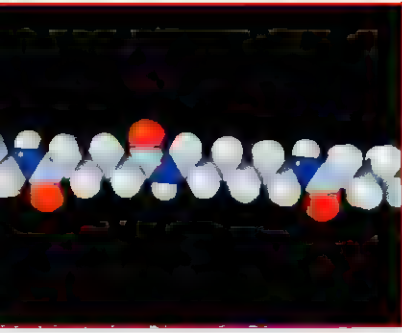
Peptitlerin kimyasal sentezi, Karboksilik asitler ve açıl türevlerinin karboksil fonksiyonel grupları biyokimyada oldukça önemlidir. Örneğin karboksilik asit fonksiyonel grubu, yağ asitleri denilen lipitlerin ailesi içinde yer alır. Gliseritler olarak da adlandırılan lipitler karboksilik asit türevleridir ve ester fonksiyonel grubu içerirler. Biyopolimerlerin tamamına proteinler denir ve tekrarlanan amit fonksiyonel gruplarını içerir. Amitler aynı zamanda karboksilik asitlerin türevleridir. Proteinlerin hem laboratuvar hem de biyokimyasal sentezleri etkinleştirilmiş açıl karbonlarında yer değiştirme tepkimeleri içerir.

Bu Öğrenme Grubu Problemi dikkatimizi peptitler olarak adlandırılan küçük proteinlerin sentezi üzerine odaklayacaktır. Etkinleştirilmiş bir karboksilik asit türevi ile bir aminin tepkimesiyle amit fonksiyonel grubunun oluşumu peptit ve protein sentezinin temelini oluşturur. Bu bakımdan peptit sentezinde yer alan tepkimeleri incelememiz yararlı olur. Daha sonra, 1984 yılında Kimya Nobel Ödülü'nü kazanan Rockefeller Üniversitesi öğretim üyesi R. B. Merrifield'in geliştirmiş olduğu otomatik peptit sentezinde kullandığı tepkimeleri inceleyeceğiz.

1. Peptit sentezindeki ilk adım amino asitlerin amin fonksiyonel grubunun bloke edilmesidir (koruma). Amino asitler amin ve karboksilik asit fonksiyonel gruplarını içerirler. Bu tür bir tepkime Altbölüm 24.7C'de Ala (alanin) ve benzil kloroformat arasındaki tepkimeyle gösterilmiştir. Etiketlenmiş Z-Ala yapısında oluşan fonksiyonel grup karbamat (veya üretan) olarak adlandırılır.
 - (a) Z-Ala'nın, Ala ve benzil kloroformattan hidroksit iyonları varlığında oluşumunun ayrıntılı mekanizmasını yazınız.
 - (b) (a)'daki tepkimede karboksilat anyonuna rağmen amino grubu niçin nükleofil olarak davranır?
2. Altbölüm 24.7C'deki tepkimenin ikinci basamağında karışık anhidrit oluşur. Z-Ala ve etil kloroformatın ($C_1CO_2C_2H_5$) trietilamin içerisinde tepkimesi sonucu da karışık anhidrit oluşur. Bunun ayrıntılı mekanizmasını yazınız. Bu basamağın amacı nedir?
3. Altbölüm 24.7C'deki tepkime serisindeki üçüncü basamakta başka bir amit fonksiyonel grubuyla yeni bir amino asit zincire ilave olur (Burada Lösin, kısaltması Leu). Bu basamağın (Z-Ala karışık anhidritten Z-Ala-Leu'nun oluştuğu) ayrıntılı mekanizmasını yazınız. Bu mekanizmada CO_2 ve etanol nasıl oluşmuştur gösteriniz.
4. Altbölüm 24.7D'de otomatik peptit sentezi gösterilmiştir,
 - (a) Birinci basamaktaki tepkime türü hakkında fikirleriniz nedir? Bu tür tepkimeler hangi adla belirtilir? Hangi türde bir fonksiyonel grup oluşmuştur.
 - (b) Otomatik sentezin üçüncü basamağı *ter*-bütiloksikarbonilin (Boc veya *t*-Boc da denir) trifloroasetik asit ile (CF_3CO_2H) uzaklaştırılmasını içerir. Bu basamağın ayrıntılı mekanizmasını yazınız. (*İpucu:* Karbon dioksit ve 2-metilpropan yan ürünlerdir.)
 - (c) Beşinci basamakta amino asitlerin katılımıyla zincir büyür. DCC (disikloheksilkarbodiimide), ilave edilen amino asidin karboksilik asit grubu ile etkin açıl ara ürünü oluşturan bir reaktiftir. Bu etkin ara ürün reçineye henüz bağlanmış olan amino grubunun atağına uğrar. Uzayan peptit zincirine amino asidin kenetlenmesinin mekanizmasını yazınız.



**ÖĞRENME GRUBU
PROBLEMLERİ**



Naylon 6,6

Özel Konu

B

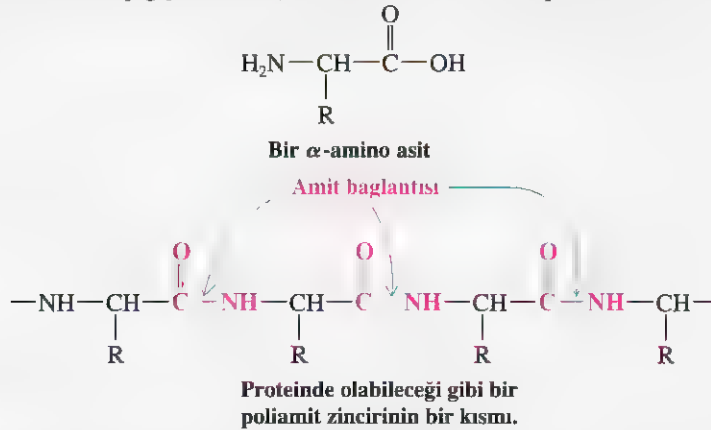
Basamaklı Büyüyen Polimerler

Özel konu A'da alkenlerin katılma tepkimeleriyle hazırlanabilen birçok tekrarlanan alt birime sahip büyük molekülleri —polimerler denir—gördük. Bu polimerlere *zincir-büyüme polimerleri* veya *katılma polimerleri* denir.

Polimerlerin bir diğer geniş grubu, daha önce *kondensasyon polimerleri* olarak adlandırılmışlardır ancak şimdi bunlara çoğunlukla *basamaklı-büyüme polimerleri* denilmektedir. Bu polimerlerin eski adlarının da çağrıştırdığı gibi bu polimerler kondenseleşme tepkimeleriyle elde edilirler. Bu tepkimelerde monomer birimleri birleşirken su ve alkol gibi küçük moleküllerin moleküller arası ayrılması gerçekleşir. Kondensasyon polimerleri içerisinde en önemlileri *poliamitler*, *poliesterler*, *poliüretanlar* ve *formaldehit reçineleridir*.

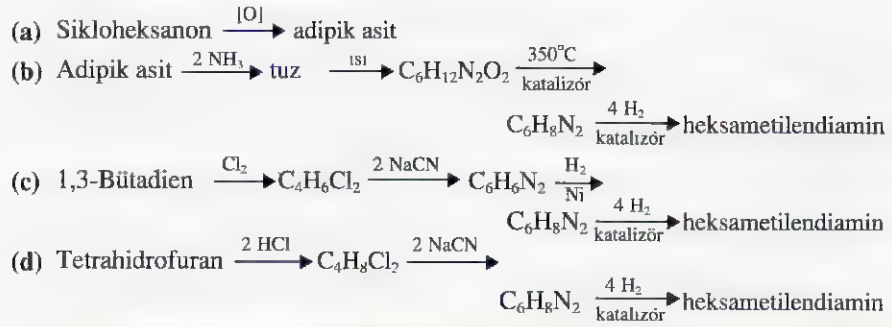
B.1 POLİAMİTLER

İpek ve yün doğal olarak bulunan iki önemli polimerdir ve insanoğlu yüzyıllarca bunları elbise yapımında kullanmıştır. Bunlar, Bölüm 24'te ayrıntılı bir şekilde tartışılacak olan *protein* türü maddelere örneklerdir. Bu noktada, proteinlerde tekrar edilen birimlerin α -amino asitlerden geldiğini ve bu birimlerin amit bağlarıyla bağlandığını belirtmemiz gereklidir (aşağıya bakınız). Proteinler bu nedenle poliamitlerdir.



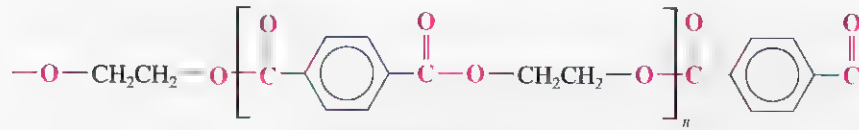
Sentetik maddeler üzerinde yapılan araştırmalarda ipek özelliklerini gösteren ve naylonlar olarak adlandırılan sentetik poliamitler bulunmuştur.

En önemli naylonlardan biri *naylon 6,6*'dır. Naylon 6,6 altı karbonlu dikarboksilik asit (adipik asit) ve 6-karbonlu diaminden (heksametilendiaminden) elde edilebilir. Ti-



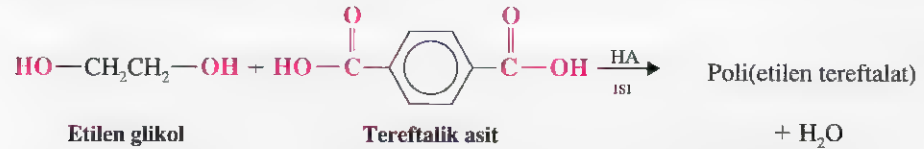
B.2 POLİESTERLER

En önemli poliestерlerden biri poli(etilen tereftalat)tır, bu polimer piyasada *Dakron*, *Terilen* ve *Milar* adı altında pazarlanmaktadır.

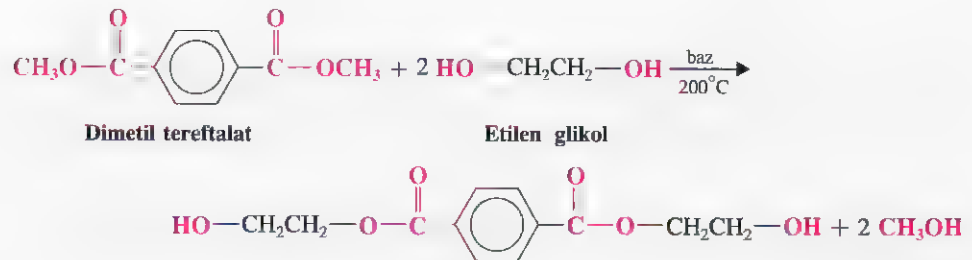


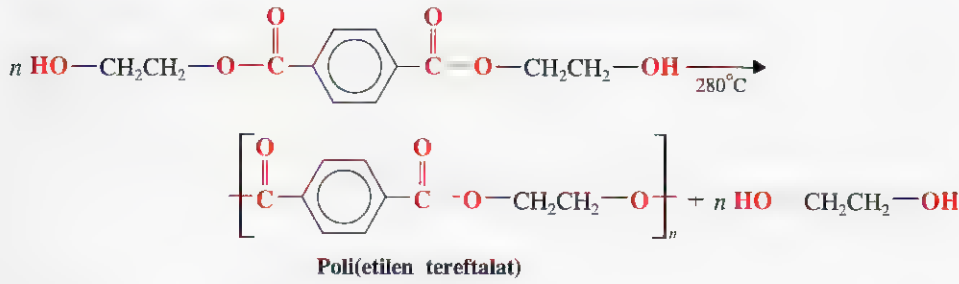
Poli(etilen tereftalat
(Dakron, Terilen veya Milar)

Poli(etilen tereftalat) etilen glikol ve tereftalik asitin doğrudan asit katalizli esterleşmesinden elde edilebilir.



Poli(etilen tereftalat)ın bir başka sentez yöntemi bir esterin diğer bir estere dönüştürüldüğü transesterleşme tepkimesidir. Ticari sentezler iki transesterleşme tepkimesi içerir. Birinci tepkimede dimetiltereftalat ve aşırı etilen glikol bir baz katalizör varlığında 200°C'a kadar ısıtılır. Karışımın damıtılması sonucu metanol (kn 64,7°C) uzaklaştırılır ve yeni bir ester oluşur. Bu ester iki mol etilen glikol ve bir mol tereftalik asitten oluşmuştur. Bu yeni ester daha yüksek bir sıcaklığa (~ 280°C) ısıtıldığında, etilen glikol (kn 198°C) damıtılır ve polimerleşme (ikinci transesterleşme) olur.





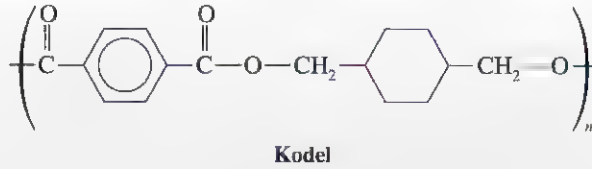
Elde edilen poli(etilen tereftalat)ın erime noktası 270°C 'dir. Lifin eritilip eğirilmesi Dakron veya Terilen oluşturur. Ayrıca Lif film haline de getirilebilir ve bu, piyasada Milar olarak satılır.

Transesterleşme asit veya baz tarafından katalizlenir. Transesterleşme tepkimesi kullanılarak dimetil tereftalatın etilen ile ısıtılmasıyla oluşan (a) baz katalizli tepkime, (b) asit katalizli tepkime için uygun birer mekanizma yazınız.

◀ **Problem B.2**

Kodel diğer bir tür poliesterdir ve ticari ürün olarak çokça kullanılır.

◀ **Problem B.3**



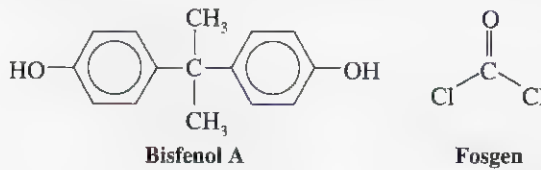
Kodel de transesterleşme ile elde edilir. (a) Kodelin sentezi için hangi metil ester ve hangi alkol gereklidir? (b) Alkol, dimetil tereftalatın elde edilebilir. Bu sentez nasıl yapılır?

Ftalik anhidrit ve gliserolün beraberce ısıtılmasıyla bir poliester oluşur, bu bileşik gliptal reçinesi olarak adlandırılır. Gliptal reçinesi oldukça serttir, çünkü polimer zincirleri "çapraz bağ"ıdır. Gliptal reçinesinin yapısının bir kısmını yazınız ve çapraz bağlanmanın nasıl oluştuğunu gösteriniz.

◀ **Problem B.4**

Leksan yüksek molekül kütleli bir "polikarbonattır" ve bisfenol A'nın piridin varlığında fosgen ile karıştırılmasından elde edilir. Leksan için bir yapı öneriniz.

◀ **Problem B.5**



Bilinen "epoksi reçinesi" veya "epoksi yapıştırıcısı" genel olarak iki bileşenden oluşur ve bu iki bileşen bazen "reçine" ve "sertleştirici" olarak etiketlenir. Reçine; bisfenol A'nın (Problem B.5) epiklorohidrinin, $\text{H}_2\text{C}-\text{CHCH}_2\text{Cl}$, aşırısıyla olan

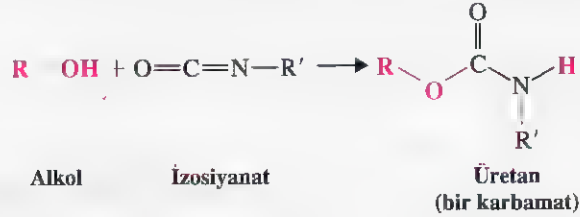
◀ **Problem B.6**



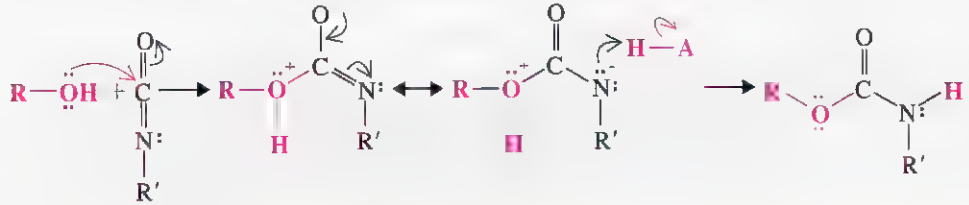
tepkimesinden üretilir. Tepkimeye, bir baz varlığında, düşük molekül kütleli polimer elde edilinceye devam edilir. (a) Bu polimerin olası yapısı nedir? (b) Epiklorohidrinin aşırısının kullanılmasının amacı nedir? (c) Sertleştirici genellikle $H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH_2$ gibi bir amindir. reçine ve sertleştirici karıştırıldığı zaman nasıl bir tepkime meydana gelir?

B.3 POLİÜRETANLAR

Üretan, bir alkol ve bir izosiyanatın tepkimesinden oluşan bir üründür.

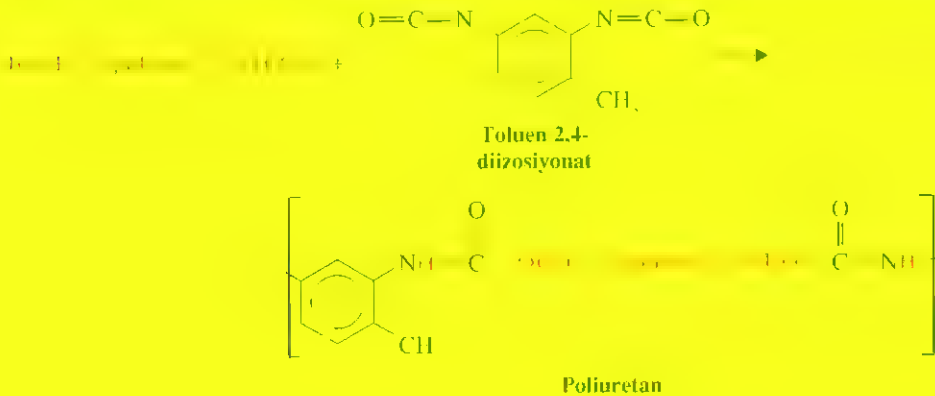


Bu tepkime aşağıdaki yolla gerçekleşir.



Üretan, karbamat olarak da adlandırılır, çünkü alkol (ROH) ve karbamik asitin ($R'NHCO_2H$) esteridir.

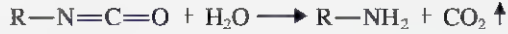
Poliüretanlar genellikle *diolün*, *diizosiyanat* ile tepkimesinden elde edilir. Diol, $-CH_2OH$ son grupları bulunan tipik bir poliesterdir. Diizosiyanat ise genellikle toluen 2,4-diizosiyanattır.*



Problem B.7 ➤ Tipik bir poliüretan aşağıdaki yöntemle elde edilebilir. Adipik asit, etilen glikolün aşırısıyla polimerleştirilir. Oluşan poliester daha sonra toluen 2,4 diizosiyanatla etkileştirilir. (a) Poliüretanın yapısını yazınız. (b) Poliester üretiminde etilen glikolün aşırısı, neyin kullanılmıştır?

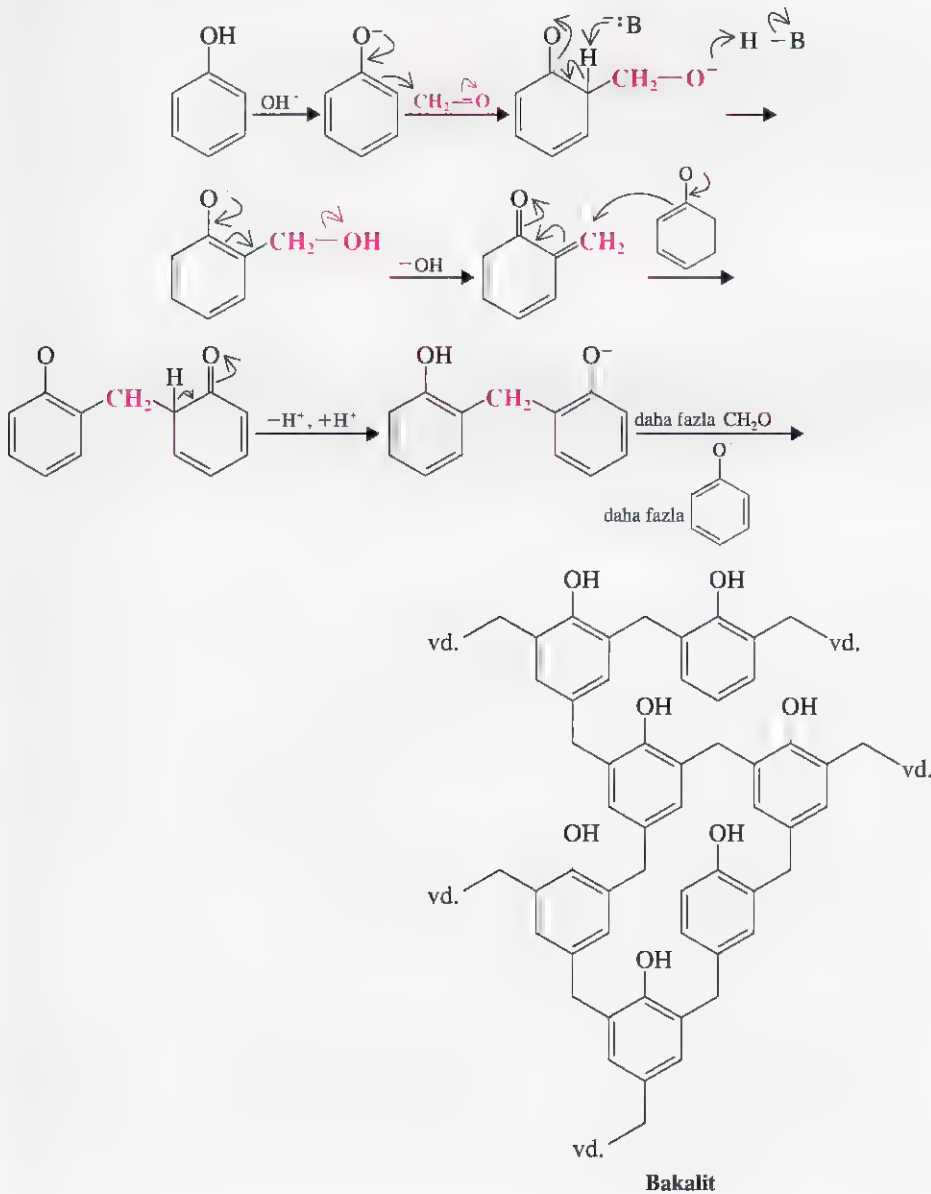
*Toluen 2,4-diizosiyanat zehirli bir kimyasaldır ve poliüretan sentezinde çalışan işçilerde akut solunum yetmezliğine neden olur

Poliüretan köpükler yastık ve dolgu maddesi olarak kullanılır. Poliüretan, diizosiyanatların polimerleşmesi esnasında tepkime ortamına az miktarda suyun katılmasıyla üretilir. İzosiyanat gruplarından bazıları su ile tepkimeye girerek karbon dioksit oluşturur ve bu gaz, köpük oluşturu bir madde olarak davranır.



B.4 FENOL-FORMALDEHİT POLİMERLERİ

İlk sentetik polimer (veya reçine) Bakalit olarak bilinir. Bakalit, fenol ve formaldehitin kondensasyon tepkimesi sonucu oluşur; tepkime asit veya bazla katalizlenir. Baz katalizli tepkime muhtemelen burada gösterilen genel yöntemle gerçekleşir. Tepkime fenolün orto ve para konumlarında meydana gelebilir.



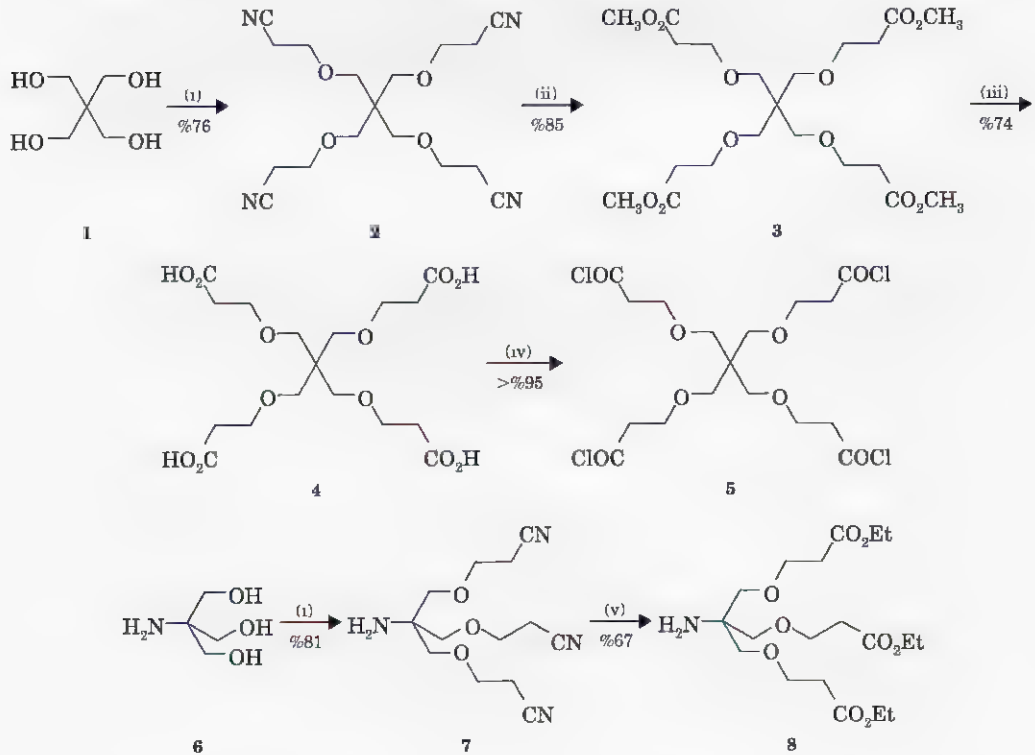
Genellikle, polimerleşme iki aşamada oluşur. İlk polimerleşmede düşük molekül kütleli, eriyebilir polimer oluşur ve bu *rezol* olarak adlandırılır. Rezol eritilerek istenilen şekle dönüştürülebilir, ve daha ileri polimerleşme ile oldukça fazla çapraz bağlı olan ve eritilemeyen çok yüksek molekül kütleli polimer oluşur.

Problem B.8 ➤ *p*-Krezol gibi bir para-süstitüe fenol kullanılarak bir fenol-formamit polimeri oluşturulur. Bu polimer “*termosetting*”den daha çok *termoplastik*’tir. Bu polimer eritilebilir. Bunun nedenini açıklayınız.

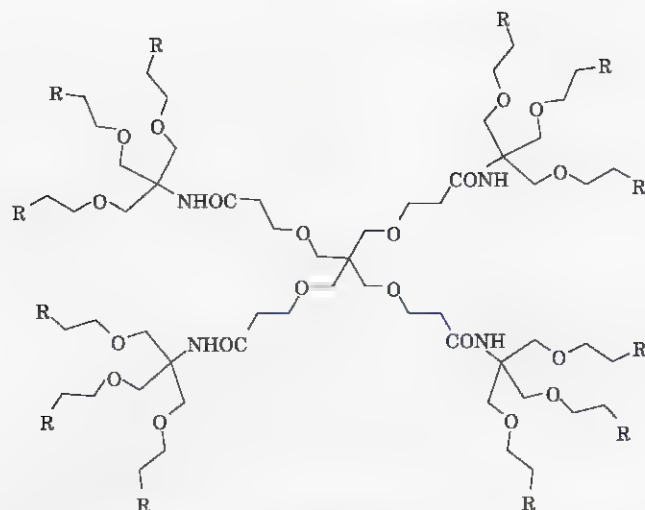
Problem B.9 ➤ Fenol ve formaldehitin asit katalizli polimerleşmesinin genel mekanizmasını gösteriniz.

B.5 ÇAĞLAYAN POLİMERLER

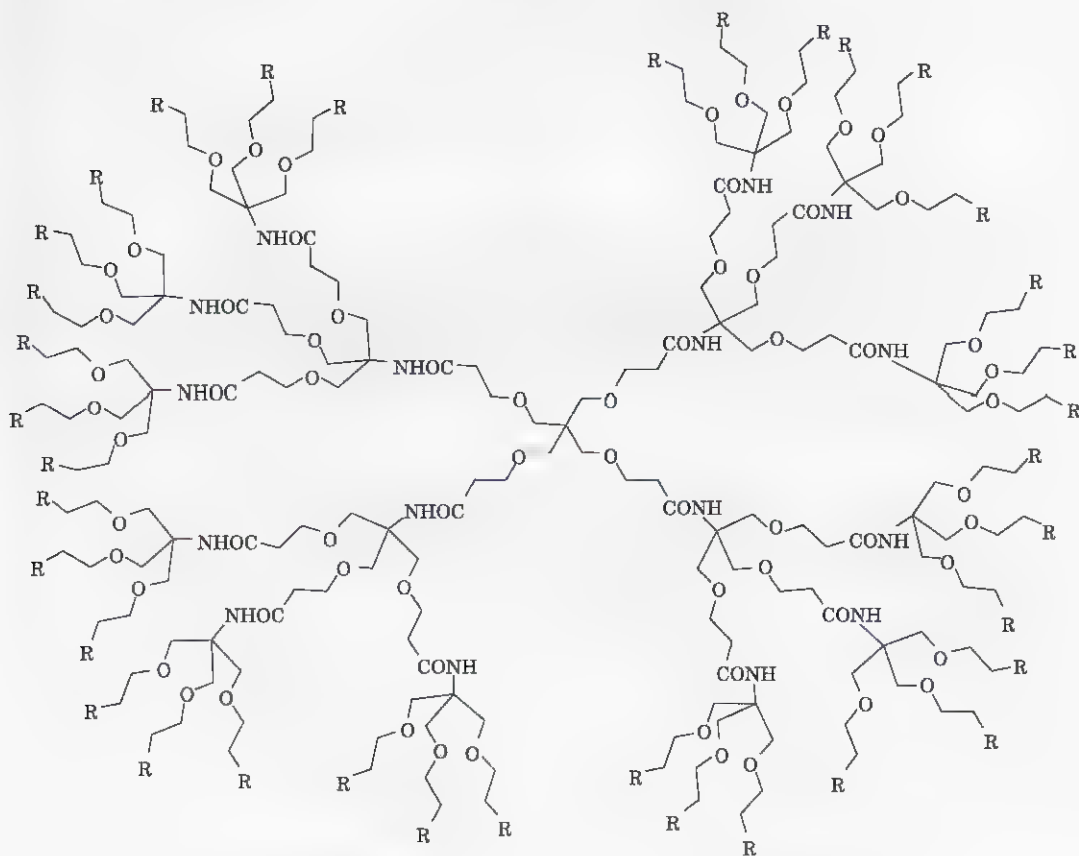
Polimer kimyasında son yıllarda yapılan en önemli sentezlerden biri yüksek molekül kütleli, simetrik, oldukça dallanmış polifonoksiyoneel molekül yapısında olan polimerlerin sentezidir ve çağlayan (İng. Cascade) polimerler olarak adlandırılırlar. G. R. Newkome (South Florida Üniversitesi) ve D. A Tomalia (Michigan Moleküler Enstitüsü) araştırmalarını bu alanda geliştirmişlerdir.



Şekil B.1 Bir çağlayan polimerinin başlangıç maddelerinden sentezi. Reaktifler ve şartlar: (i) $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, KOH, *p*-dioksan, 25°C, 24 saat (ii) MeOH, kuru HCl, geri soğutucu altında kaynatma, 2 saat, (iii) 3 N NaOH, 70°C, 24 saat (iv) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , geri soğutucu altında kaynatma, 1 saat, (v) EtOH, kuru HCl, geri soğutucu altında kaynatma, 3 saat (Newkome, G. R.; Lin, X. *Macromolecules* 1991, 24, 1443–1444’ten uyarlanmıştır.)



9 $R = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 10 $R = \text{COOH}$



11 $R = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 12 $R = \text{COOH}$
 13 $R = \text{CONHC}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$
 14 $R = \text{CONHC}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_3$
 15 $R = \text{CONHC}[\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CONHC}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3]$

Şekil B.2 Çağlayan Polimerler (Newkome, G.R; Lin X. *Macromolecules* 1991, 24, 1443-1444'ten alınmıştır.)

Şu ana kadar gördüğümüz bütün polimerler kaçınılmaz olarak, homojen değildirler. Bunlar ne kadar tekrarlı monomerik ortak birimli moleküllerden oluşsa da polimerleşme tepkimelerinden elde edilen maddenin molekül kütleleri değişiklik gösterir (ve büyüklükleri de değişir). Buna karşın çağlayan polimerler, eşit kütle ve büyüklükte moleküllerden meydana gelen polimerleri oluşturmak üzere sentezlenebilirler.

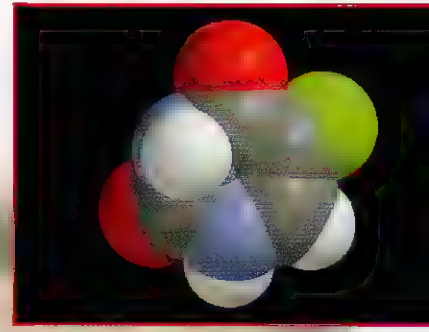
Çağlayan polimerlerin sentezi, bir, iki, üç hatta dört yönlü dallanmasına sebep olan ana yapının oluşmasıyla başlar. Bu ana molekülden başlamak üzere ardışık tepkimelerle tabakalar (**çağlayan küreleri denir**) ilave edebilir. Her bir yeni küre bir sonraki kürenin bağlanacağı dallanma noktalarının sayısını artırır (genellikle üç katı). Bu çoğalma etkisinden dolayı çok büyük moleküller çok kısa sürede oluşabilirler.

Şekil B.1 ve B.2 dört yönlü bir çağlayan molekülünün nasıl oluştuğunu göstermektedir. Bütün bu tepkimeleri daha önceleri yakından incelemiştik. Ana molekülün oluşumundaki başlangıç maddesi dallanmış bir tetraoldür, (1). Birinci basamakta (i); 1, propennitril ($\text{CH}_2=\text{CHCN}$) ile *siyanoetillemeye* denilen bir konjuge katılma vermek üzere tepkimeye girer ve 2'yi oluşturur. 2, Metanol ve asit ile etkileştirilerek [basamak (ii)] siyano grupları metil karboksilat gruplarına dönüştürülür. (Siyano gruplarını hidrolizle karboksilik asitlere dönüştürmek ve sonra esterleştirmek yerine bu işlem tek basamakta aynı sonucu verir.)

(iii). Basamakta ise ester grupları hidrolizlenir ve (iv). basamakta karboksil grupları açıl klorürlere dönüştürülür. 5 nolu bileşik ana yapı bloğudur.

Bir sonraki çağlayan küresinin oluşumunda kullanılan bileşiğin sentezi 6 → 7 → 8 (siyanotillemeyi esterleşme izler) sırasını takip eder. Ana bileşik 5'in aşırı aminle, 8, tepkimesi 12 yüzey ester grubu taşıyan 9 bileşiğini verir (kolaylık olması için [12]-esteri denir). Bu basamağın önemi 5 ve 8'in dört molekülü arasında amit köprüsünün oluşmasıdır. [12]-esteri, 9, hidrolizle [12]-asidi (10) verir. 10 bileşiği 8 ile, disikloheksilkarbodimit (Alt bölüm 18.8E) kullanılarak, [36]-esterin oluşumuna neden olan amit oluşumunu yürütmek için etkileştirilir. [36]-ester 11, daha sonra, 8 ile tepkimeye sokularak yeni bir çağlayan molekülü, [108]-ester verebilecek olan [36]-aside, 12, hidrolizlenir.

Bu adımların tekrar edilmesi sonucunda molekül kütlesi 60.604 olan bir bileşik, 15, yani [324]-ester oluşur. Her bir adımda çağlayan molekülüleri izole edilip ayrıştırılır ve yapıları aydınlatılır. Her bir adımdaki ürünlerin veriminin %40-60 olması ve başlangıç maddelerinin ucuz olması bu yöntemi, geniş homojen yapılu küresel polimerlerin sentezinde önemli kılar.



β -Dikarbonill Bileşiklerinin Sentezleri ve Tepkimleri: Enolat Anyonlarıyla İlgili Daha Fazla Kimyasal Bilgi

Sahte Bileşikler

Kimyasal “sahtekar”ların çok önemli rolleri vardır. Biyokimyada doğal bileşikler görünümündeki moleküller bir enzimin fonksiyonunu değiştirerek ya da alıcı bölgesini kapatarak çoğu zaman önemli etkilere neden olurlar. Bir örnek olarak (yukarıdaki şekilde görülen) 5-florourasil verilebilir. Bu bileşik DNA sentezinde kullanılan bir doğal metabolit olan urasili maskeleyiği için kanser tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Timidilat sintaz enzimi, 5-florourasilin doğal bir substrat olduğunu sanarak urasil yerine yanlışlıkla ona etki eder. Bu sahte bileşik enzim içerisine sızdıktan sonra normal mekanizmasını devam ettirir ve timidilat sintaz üzerinde geri dönüşümü olmayan bir hasara yol açar. Bu olay DNA sentezini önler. Daha sonra, “Kendi Kendini Yok Eden Bir Enzim Substratının Kimyası” kısmında sürecin değişik yönlerini incelediğimizde, timidilat sintazın etkinliğinin giderildiği mekanizmanın bir konjuge katılmayı (Micheal katılması benzeri, Altbölüm 17.9B ve 19.9), bir imin ile bir enolatın tepkimesini (Mannich tepkimesi

benzeri, Altbölüm 19.10) ve bir flor atomu tarafından bloke edilmiş E2-türü ayrılma tepkimesini içerdiğini göreceğiz.

Kimyasal sahtekarlar sentetik eşdeğerleri kadar yararlıdırlar. Sentetik eşdeğer, bir ürüne katıldığında bir öncü tipten geldiği görünümünü veren bir yapıya sahip reaktiftir. Bu madde bir reaktant olduğunda gerçekten farklı bir yapısal kaynağa sahiptir. Etilasetoasetat ve dietilmalonattan elde edilen anyonlar ile aseton ve asetik asitten elde edilen enolat nükleofilleri sentetik eşdeğerlere iki örnek oluştururlar. Enaminler sentetik eşdeğerlerin diğer bir tipidir. Enaminler alkenil aminlerdir ve tepkimelerde enolat gibi davranırlar. Diğer sentetik eşdeğerler "polarlaşmanın yön değiştirmesini" sağlayarak yanılmaya katılırlar. Ditiyoasetallerden elde edilen karbanyon polarlaşmada yön değişimi sağlamak için kullanılan eşdeğer sentetik maddelere örnektir. Ditiyoasetallerden meydana gelen karbanyonlar elektrofilden çok nükleofilik karbonil karbon atomu için kimyasal bir yanılmaya sağlar. Bu bölümde bütün bu sentetik eşdeğerlerin gizli, bilinmeyen taraflarını açıklayacağız. 5-Florosil kimyasal "sahtekarının" timidilat sintazı nasıl engellediğini göreceğiz.

19.1 Giriş

19.2 Claisen

Kondensasyonu: β -Keto Esterlerin Sentezi

19.3 Aseto Asetik Ester Sentezi: Metil Ketonların (Süstitüe Asetonlar) Sentezi

19.4 Malonik Ester Sentezi: Süstitüe Asetik Asitlerin Sentezi

19.5 Aktif Hidrojen Bileşiklerinin Daha İleri Tepkimeleri

19.6 Ester ve Nitrillerin Doğrudan Alkillenmesi

19.7 1,3 Ditiyanların Alkillenmesi

19.8 Knoevenagel Kondensasyonu

19.9 Michael Katılmaları

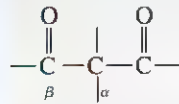
19.10 Mannich Tepkimesi

19.11 Enaminlerin Sentezi: Stork Enamin Tepkimeleri

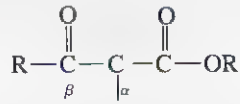
19.12 Barbitüratlar

19.1 Giriş

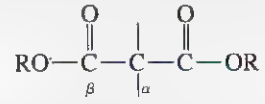
İki karbonil grubu arasında doymuş bir karbon atomu olan bileşiklere β -dikarbonil bileşikler denir. Bu bileşikler organik sentezlerde son derece yararlı ve gerekli reaktiflerdir. Bu bölümde β -dikarbonil bileşiklerinin bazı elde ediliş yöntemlerini ve önemli tepkimelerini inceleyeceğiz.



β -Dikarbonil sistemi

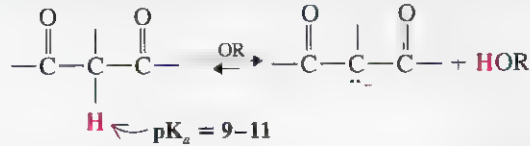


β -Keto ester (Altbölüm 19.2)

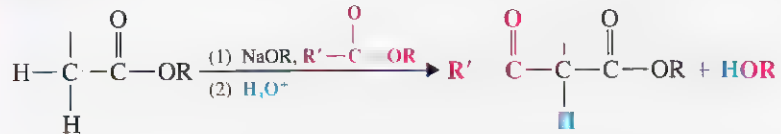


Malonik ester (Altbölüm 19.4)

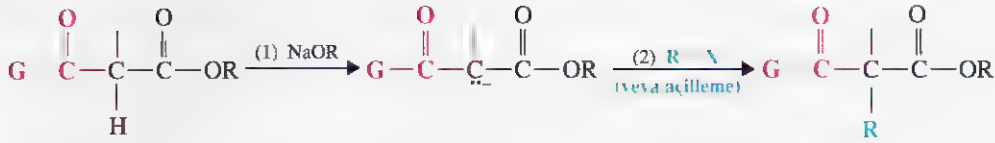
β -Dikarbonil bileşiklerinin kimyasında, iki karbonil grubu arasındaki karbona bağlı protonların asitliği önemi rol oynar. Bu protonların $\text{p}K_a$ değeri 9-11 arasındadır ve enolat oluşturmaları için alkoksit kuvvetinde bir bazla etkileştirilmeleri yeterlidir.



Bu bölümün başında, bu protonların asidik özelliklerinin, Claisen sentezi (Altbölüm 19.2) denilen bir tepkime üzerinden β -dikarbonil bileşiklerinin sentezine nasıl imkan sağladığını göreceğiz.



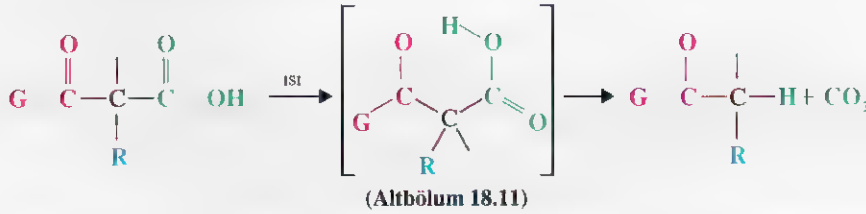
Bu bölümde daha sonra asetoasetik ester sentezlerini (Altbölüm 19.3) ve malonik ester sentezlerini (Altbölüm 19.4) öğreneceğiz. Bu sentezler β -dikarbonil bileşiklerinden oluşan enolatların alkillenme ve açılma tepkimelerini içerir.



Asetoasetik ester sentezi, $\text{G} = \text{CH}_3$
 Malonik ester sentezi, $\text{G} = \text{RO}$

Diğer birçok yararlı tepkimeyle benzer türde kimyasal sentezler yapılabilir (Altbölüm 19.5). Bu tür sentezlerden biri de Knoevenagel kondensasyonudur (Altbölüm 19.8).

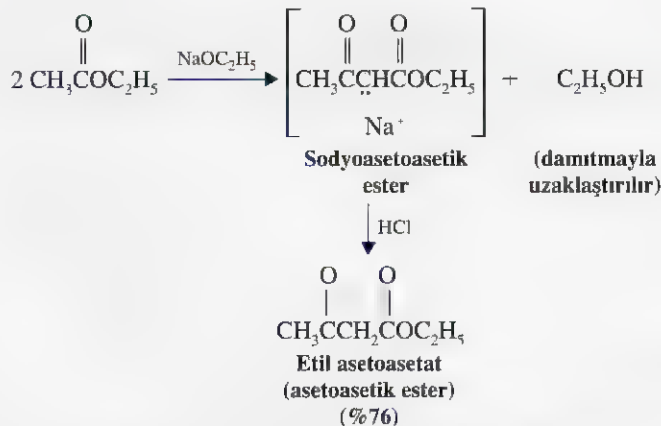
Bu sentezlerde tekrar tekrar ortaya çıkan özelliklerden biri burada anlatacağımız β -keto asitlerin dekarboksilasyonudur:



Altbölüm 18.11’de gördüğümüz gibi bu dekarboksilasyonlar ılımlı şartlarda gerçekleşir ve dekarboksilasyonun kolay oluşu bu bölümde inceleyeceğimiz tepkimeleri çok yararlı kılar. Yukarıdaki tepkimede **G** metil grubu ise sentez sonucu *süstitüe asetonlar* (*metil ketonlar*) elde edilir. Eğer yukarıdaki tepkimede **G** bir karboksilik asitin hidroksil grubu ise (hidroliz basamağından önce bir esterin alkoksi grubu olabilir) *süstitüe asetik asitler* elde edilir.

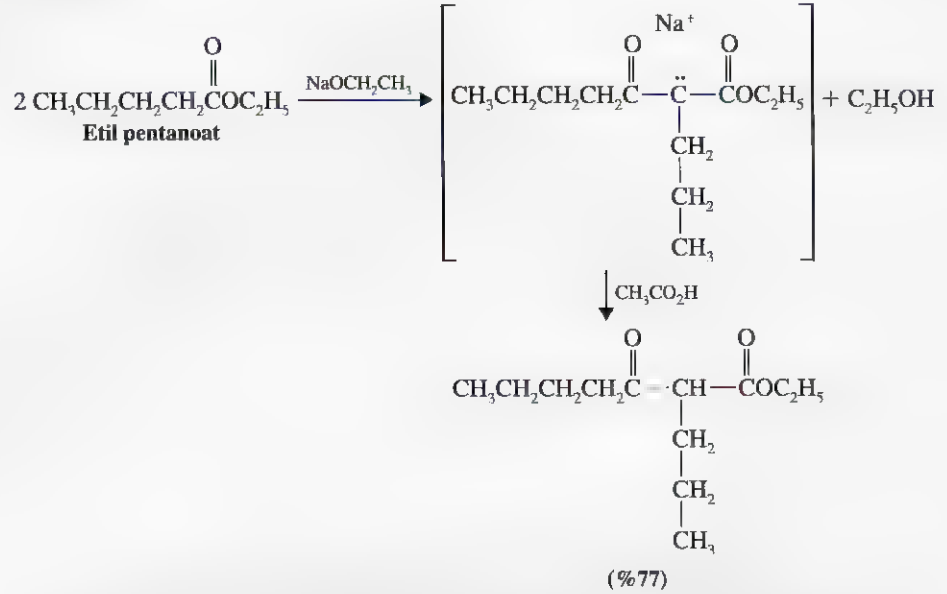
19.2 CLAISEN KONDENSASYONU: β -KETO ESTERLERİN SENTEZİ

Etil asetat, sodyum etoksit ile tepkimeye girdiğinde **kondensasyon tepkimesine** uğrar. Asitlendirmeden sonra ürün bir keto ester, etil asetoasetatır (yaygın olarak *asetoasetik ester* olarak adlandırılır).

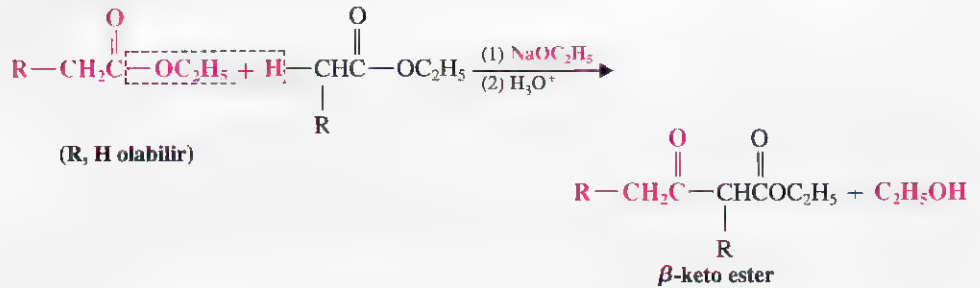


Birçok esterde de gözlenen bu tür kondensasyonlar **Claisen kondensasyonları** olarak bilinir. Aldol kondensasyonunda olduğu gibi (Altbölüm 17.4) Claisen kondensasyonunda da

tepkime, bir molekülün α -karbon atomu ile diğer molekülün karbonil grubu arasında gerçekleşir.

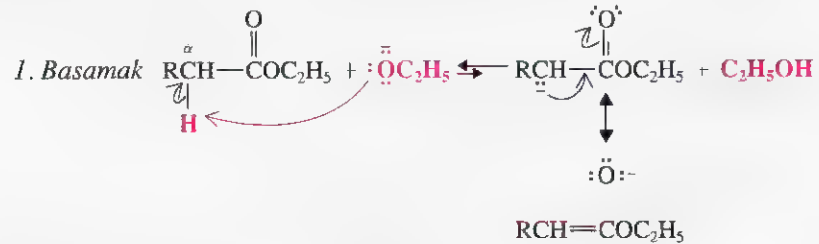


Bu örneklerde net tepkime sonuçlarına baktığımızda kondensasyon içeren her iki tepkimede de esterlerden birinin α -hidrojenini kaybederken diğerinin etoksit iyonu kaybettiğini görürüz, yani



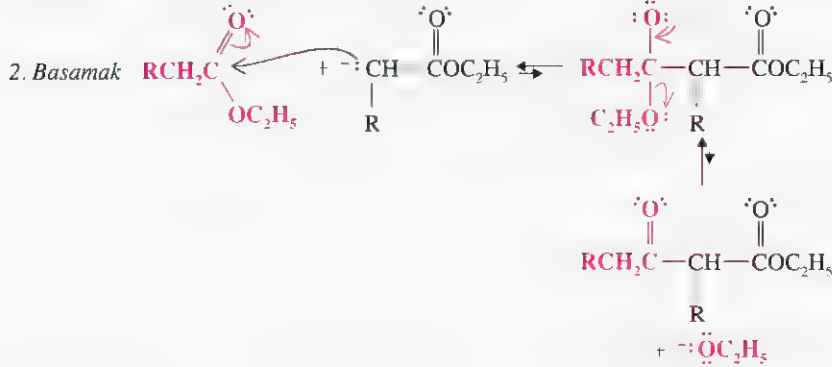
Bunların nasıl olduğunu, mekanizmasını incelersek anlayabiliriz.

Claisen kondensasyonunun ilk basamağı aldol katılmasına benzer. Etoksit anyonu esterin α -protonunu kopartır. Esterin α -protonları aldehit ve ketonlarındaki kadar asidik olmamasına rağmen oluşan enolat anyonu benzer yolla rezonansla kararlı kılınır.



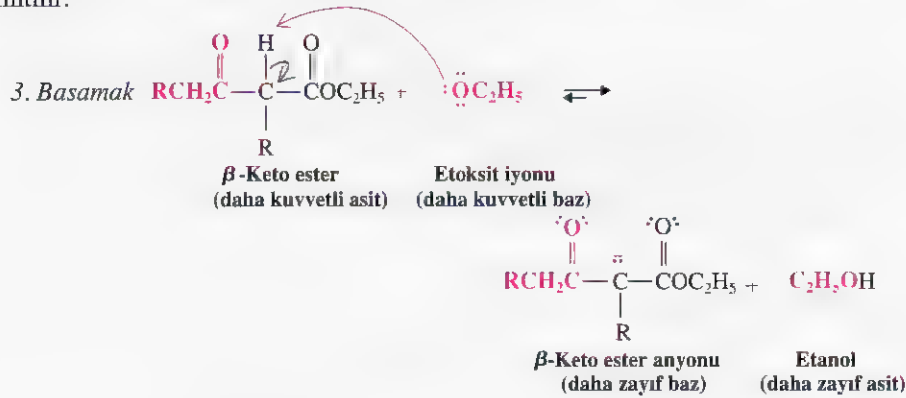
İkinci basamakta, enolat anyonu ikinci ester molekülünün karbonil karbonuna atak yapar. Bu noktada Claisen kondensasyonu ve Aldol katılması *farklılık gösterir*, ve bu farklılık anlaşılabilir boyuttadır. Aldol tepkimesinde nükleofilik atak sonucu *katılma*;

Claisen kondensasyonunda ise *katılma–ayrılma* olur.

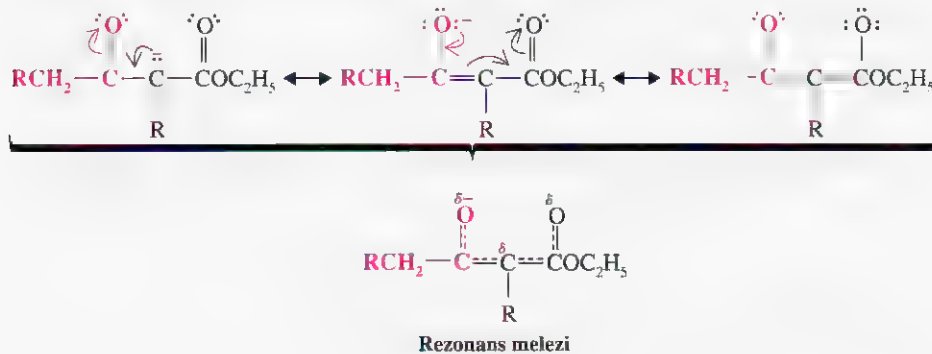


Bu ikinci basamağın ürünleri bir β -keto ester ve bir etoksit iyonu olmasına karşın bu noktaya kadar olan toplam dengenin yönü başlangıç maddeleri lehinedir. Eğer tepkimede bu basamak son basamak olsaydı oldukça az ürün oluşurdu.

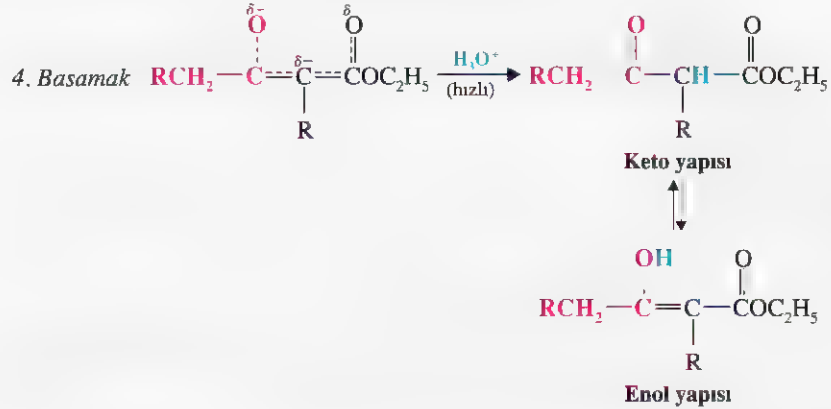
Claisen kondensasyonunun son basamağı etoksit iyonu ve β -ketoesterler arasında meydana gelen bir asit-baz tepkimesidir. *Bu basamak için dengenin yönü ürünler yönündedir* ve ürünler yönüne daha fazla kaydırmak için tepkime ortamından etanol damıtılır.



β -Ketoesterler etanolden daha kuvvetli asittirler. Bunlar, etoksit iyonlarıyla kantitatif olarak tepkimeye girerek etanol ve β -keto esterlerin anyonlarını verirler. (Bu tepkimede denge sağa kayar.) β -Keto esterler normal esterlerden daha fazla asidiktirler, çünkü onların enolat anyonları rezonans ile çok daha fazla kararlı kılınırlar: Enolat iyonlarının negatif yükü iki karbonil grubu arasında dağılır.

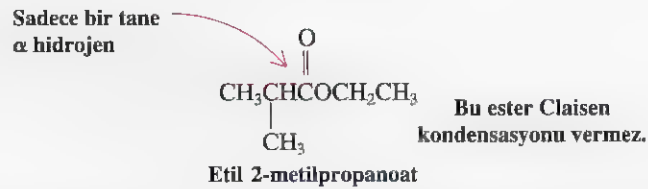


Claisen kondensasyonunun 1–3. basamaklarından sonra tepkime karışımına asit ilave edilir. Bu ilave anyonun hızlı bir şekilde protonlanmasını sağlayarak β -keto esteri, dengede keto ve enol şekillerinin karışımı haline getirir.



Bir ester ve bir alkoksit anyonu arasında bir tepkime yapılmak istendiğinde alkoksit grubu ile esterin alkoksil grubunun aynı alkil grubunu içermesi oldukça önemlidir. Böylece (baz destekli ester hidroliziyle aynı mekanizmayla, alkoksitler ile meydana gelen Altbölüm 18.7B) transesterleşme olasılığı önlenmiş olur. Etil esterler ve metil esterler bu tip sentezlerde en fazla kullanılan ester reaktantlarıdır. Etil esterler kullanıldığında sodyum etoksit, metil esterler kullanıldığında sodyum metoksit kullanılır. (Bazı durumlarda başka bazlar seçilebilir fakat bunları daha sonra tartışacağız.)

Sadece bir tane α -hidrojeni olan esterler genellikle Claisen kondensasyonu vermezler. Normal Claisen kondensasyonu ile tepkime vermeyen esterlere örnek olarak etil 2-metilpropanoatı verebiliriz.

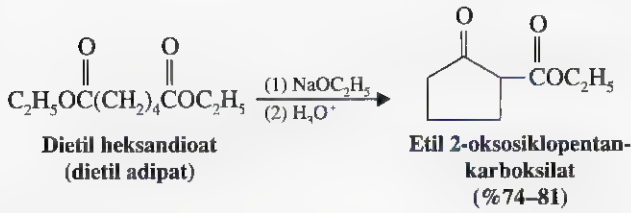


Mekanizma incelendiğinde bu ester niçin Claisen kondensasyonu vermediği anlaşılacaktır. Sadece bir tane α -hidrojeni olan ester üçüncü basamakta artık asidik hidrojeni kalmayacaktır, oysa bu hidrojen üçüncü basamak tepkimesinin gerçekleşmesi için gereklidir. (Altbölüm 19.2 A'da çok kuvvetli bir baz kullanılarak sadece bir α hidrojenli esterlerin β -keto esterlere nasıl dönüştürüldüğünü göreceğiz.)

Problem 19.1

- (a) Etil propanoat, etoksit iyonu ile tepkimeye girdiğinde meydana gelen Claisen kondensasyonunun bütün basamaklarının mekanizmasını yazınız. (b) Tepkime karışımı asitlendirildiği zaman hangi ürünler oluşur?

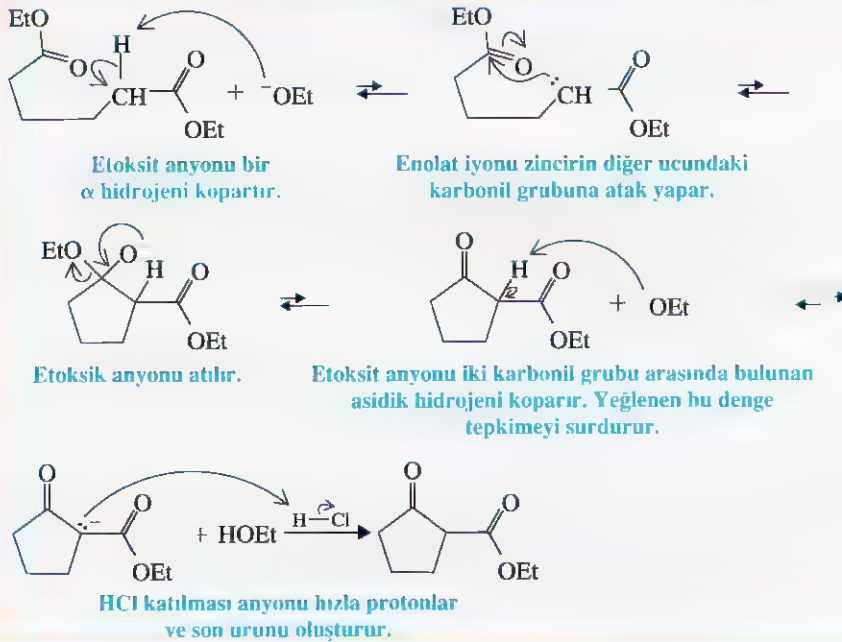
Dietil heksandioat, sodyum etoksit ile ısıtıldıktan sonra tepkime karışımının hemen asitlendirilmesiyle etil-2-oksasiklopentankarboksilatı verir.



Bu tepkime *Dieckmann kondensasyonu* olarak adlandırılır ve molekül içi bir Claisen kondensasyonudur. Kondensasyon için α karbon atomu ve ester grubu aynı molekülden gelmektedir. Genellikle Dieckmann kondensasyonu beş ve altı üyeli halkaların hazırlanmasında oldukça kullanışlıdır.

Tepkimesi İçin Bir Mekanizma

Dieckmann Kondensasyonu



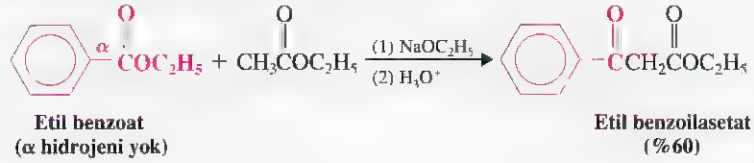
(a) Dietil heptandioatın (dietil pimelat) Dieckmann kondensasyonu sonucu hangi ürünleri elde edersiniz? (b) Dietil pentandioat (dietil gluterat) Dieckmann kondensasyonu vermez, bunun nedenini açıklayınız.

Problem 19.2

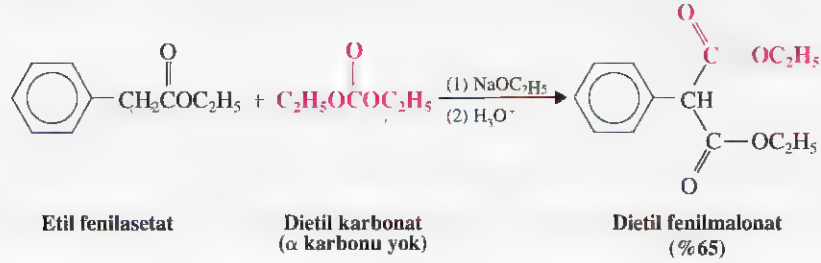
19.2A Çapraz Claisen Kondensasyonu

Çapraz Claisen kondensasyonu (çapraz aldol kondensasyonları gibi) **ester bileşiklerinden birinin α -hidrojeni olmadığı**da gerçekleşir; bu bileşenin α -hidrojeni olmadığından eno-

lat iyonu oluşturamaz ve kendi kendine kondensasyon yapamaz. Örneğin etil benzoat etil asetatla kondenseleşerek etil benzoilasetat verir.

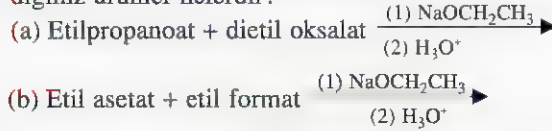


Etil fenilasetat dietil karbonatla kondenseleşerek dietil fenilmalonatı verir.

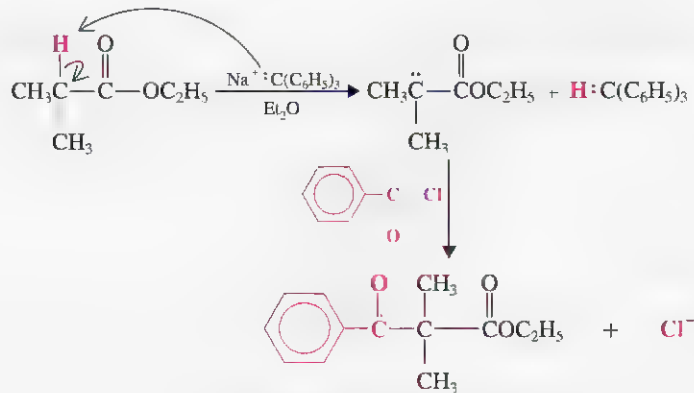


Problem 19.3 ➤ Yukarıda verilen iki çapraz Claisen kondensasyon tepkimesinde ürünlerin oluşumunu gösteren tepkime mekanizmalarını yazınız.

Problem 19.4 ➤ Aşağıda verilen çapraz Claisen kondensasyonlarının her birinden oluşmasını beklediğiniz ürünler nelerdir?



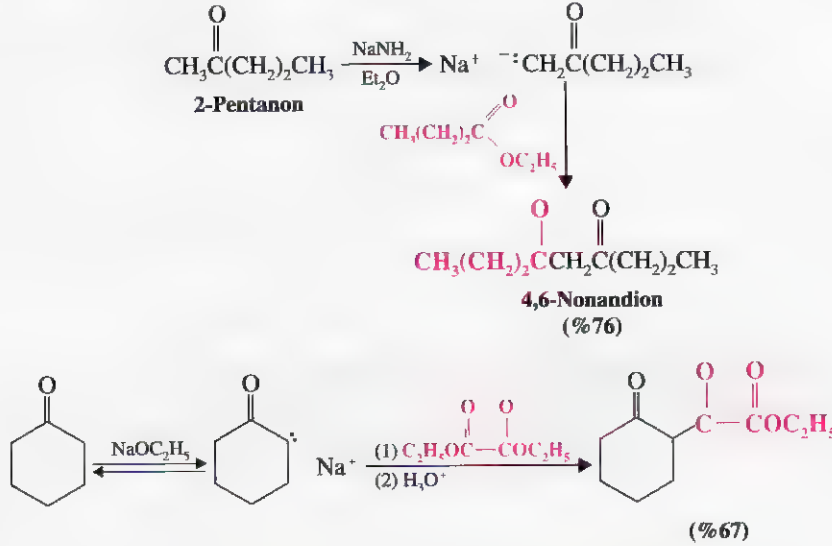
Bu bölümün başlarında gördüğümüz gibi yalnız bir α hidrojen atomu olan esterler sodyum etoksitle β -keto esterlere dönüştürülemezler. Bununla beraber esterler, çok kuvvetli bazların kullanıldığı tepkimelerle β -keto esterlere dönüştürülebilirler. Kuvvetli baz, esteri hemen hemen kantitatif verimle enolat anyonuna dönüştürür. Bu da, enolat anyonunun bir açıl klorür veya bir esterle etkileştirilerek *açılata* dönüştürülmesi sağlar. Bu tekniğin bir örneği çok kuvvetli bir baz olan sodyum trifenilmetanürün kullanılmasıdır ve aşağıda gösterilmiştir.



Etil 2,2-dimetil-3-okso-3-fenilpropanoat

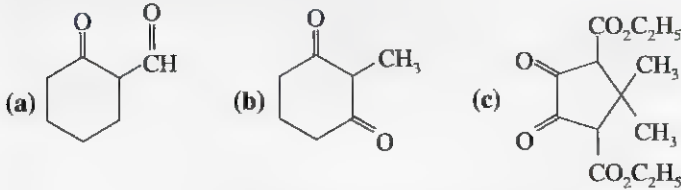
19.2B Diğer Karbanyonların Açılması

Ketonlardan türetilen enolatlar esterlerle Claisen kondensasyonuna benzer şekilde nükleofilik yer değiştirme tepkimesi verirler. Aşağıdaki birinci örnekte ketonla sodyum amintin tepkimesinde iki anyonun oluşması mümkündür. Ana ürün birincil karbanyondan elde edilen üründür. Birincil α hidrojen ikincil α hidrojenden daha asidiktir.



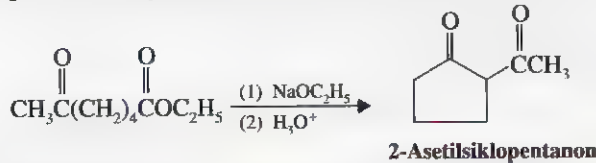
Başlangıç maddeleri olarak esterleri, ketonları, açıl halojenürleri vb. seçerek aşağıdaki bileşikler nasıl sentezlersiniz?

◀ **Problem 19.5**



Keto esterler Dieckmann kondensasyonuna benzer halkalanma tepkimeleri verirler. Aşağıdaki tepkimede oluşan ürünü açıklayan bir mekanizma yazınız.

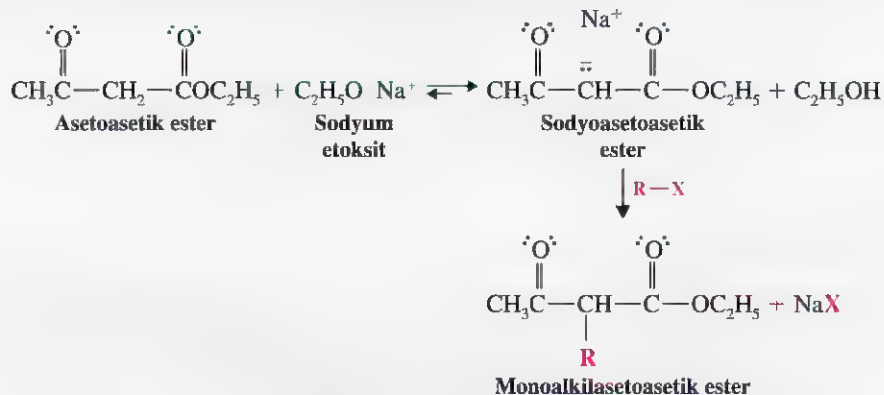
◀ **Problem 19.6**



19.3 Asetoasetik Ester Sentezi: METİL KETONLARIN (SÜSTITÜE ASETONLAR) SENTEZİ

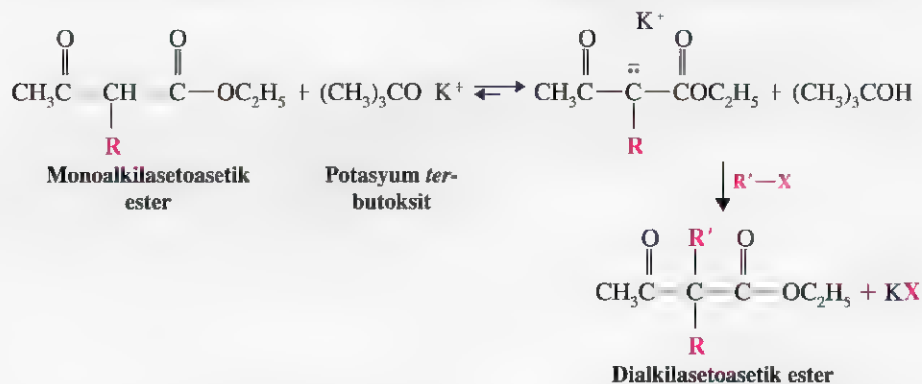
Alt bölüm 19.2'de gördüğümüz gibi etil asetoasetatın (asetoasetik ester) metilen protonları etanolün —OH protonlarından daha asidiktir, çünkü, iki karbonil grubu arasında

bulunurlar. Bu asitlik, baz olarak sodyum etoksit kullanılarak etil asetoasetatın oldukça kararlı olan enolat anyonuna dönüştürülebileceği anlamına gelir. Daha sonra nükleofilik enolat anyonu bir alkil halojenürle etkileştirilerek alkilleme tepkimesi gerçekleştirilir. Bu sentez **asetoasetik ester sentezi** olarak adlandırılır.

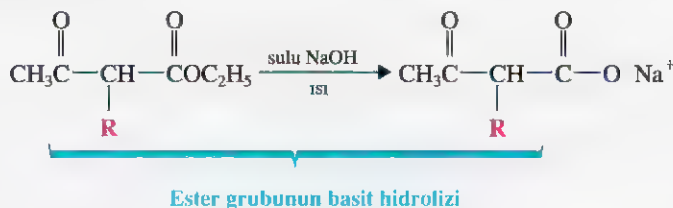


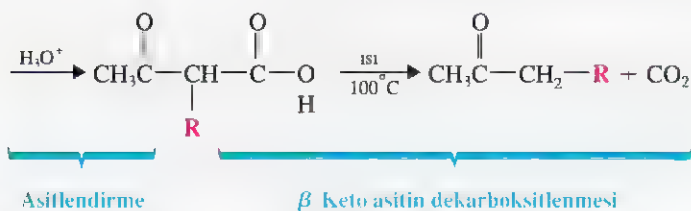
Yukarıdaki tepkimedeki alkilleme bir $\text{S}_{\text{N}}2$ tepkimesi olduğundan en iyi verim, birincil alkil halojenürlerin (birincil alilik ve benzik halojenürler dahil) veya metil halojenürlerin kullanılmasıyla elde edilir. Tepkime ikincil halojenürlerle yapıldığında verimi düşüktür. Üçüncül halojenürler sadece ayrılma tepkimesi verirler.

Yukarıda gösterilen monoalkilasetoasetik ester hâlâ oldukça asidik bir hidrojeni vardır. Eğer istenirse ikinci alkilleme yapılabilir. Monoalkilasetoasetik ester asetoasetik esterden daha az asidik (niçin?) olduğu için ikinci alkilleme yapılmak istendiğinde etoksit iyonundan daha kuvvetli baz kullanmak gereklidir. Yaygın olarak potasyum *ter*-bütoksit kullanılır, çünkü sodyum etoksitten daha kuvvetli bazdır. Potasyum *ter*-bütoksitin hacimli bir grup olması nedeniyle transesterleşme tepkimesi meydana gelmez.

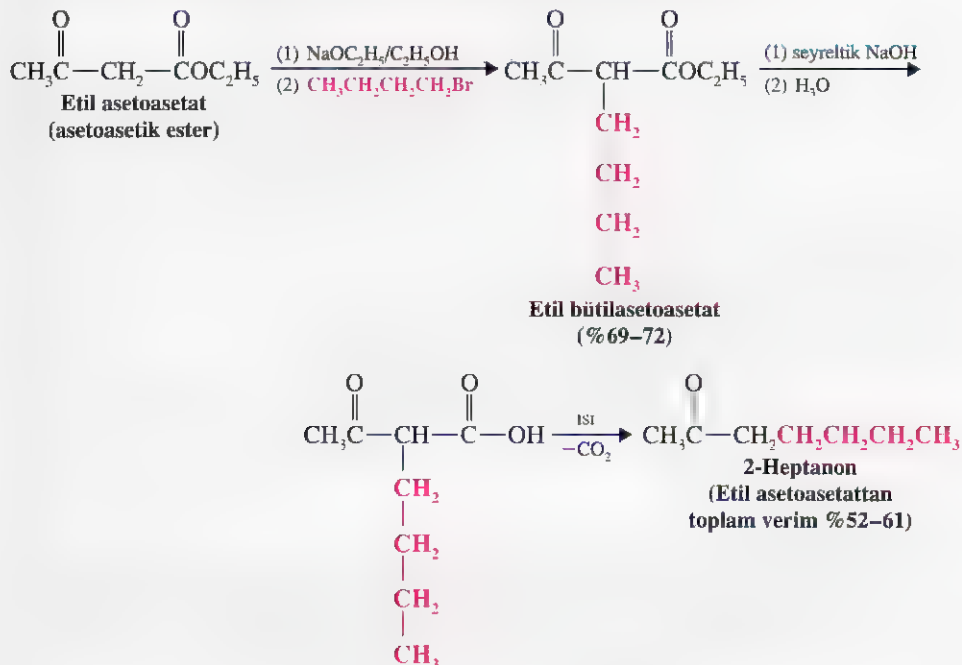


Monosübstittie metil ketonun (monosübstittie aseton) sentezinde sadece bir alkilleme yapılır. Daha sonra mono alkil asetoasetik ester sulu sodyum veya potasyum hidroksit kullanılarak hidroliz edilir. Karışımın daha sonra asitlendirilmesiyle bir alkil asetoasetik asit oluşur ve bu β -keto asitin 100°C 'a ısıtılmasıyla dekarboksilasyon gerçekleşir (Alt bölüm 18.11).

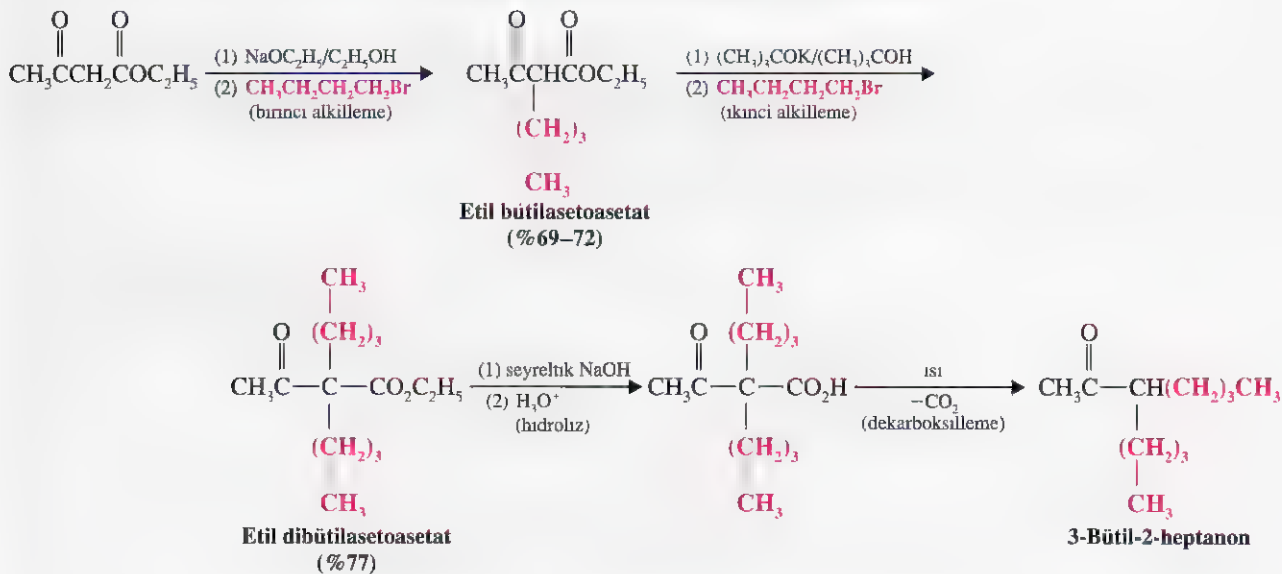




Aşağıdaki 2-heptanonun sentezi bunun için özel bir örnektir:

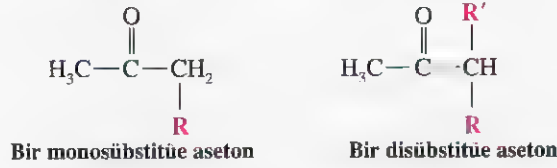


Eğer amacımız disüstitüe aseton elde etmekse, birbirini izleyen iki alkillemeden sonra ürünü, dialkilasetoasetik ester, hidroliz eder daha sonra da oluşan dialkilasetoasetik asiti dekarboksile ederiz. 3-Bütil-2-heptanonun sentezi bu işleme örnek olarak verilebilir.

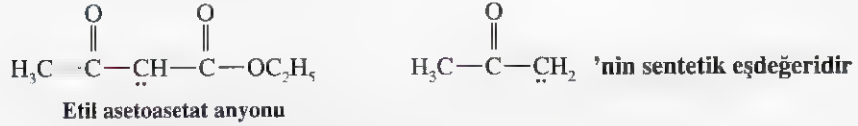


Verilen örnekteki her iki alkillemenin aynı alkil halojenürlerle yapılmış olmasına rağmen sentezde gerekliyse farklı alkil halojenürler de kullanılabilir.

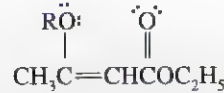
Gördüğümüz gibi, etil asetoasetat aşağıdaki genel formüllü süstitüe asetonların (metil ketonlar) hazırlanmasında yararlı reaktiflerdir.



Etil asetoasetat, aşağıda görülen asetonun enolatının **sentetik eşdeğeri** (Altbölüm 8.17) olarak davranır. Asetonun enolatını oluşturmak mümkün olmasına karşın sentetik eşdeğeri olan etil asetoasetatın kullanımı daha uygundur, çünkü etil asetoasetatın α -hidrojeni (pK_a 9–11) asetonun hidrojenlerinden (pK_a 19–20) daha asidiktir. Bu anyon (asetondan) doğrudan oluşturulmak istenildiğinde çok daha kuvvetli baz kullanılmalı ve daha özel şartlar uygulanmalıdır (bkz. Altbölüm 19.6).



Problem 19.7 ➤ Sodyoasetoasetik esterin alkillenmesinin yan ürünleri, aşağıdaki genel formülle verilen bileşiklerdir.



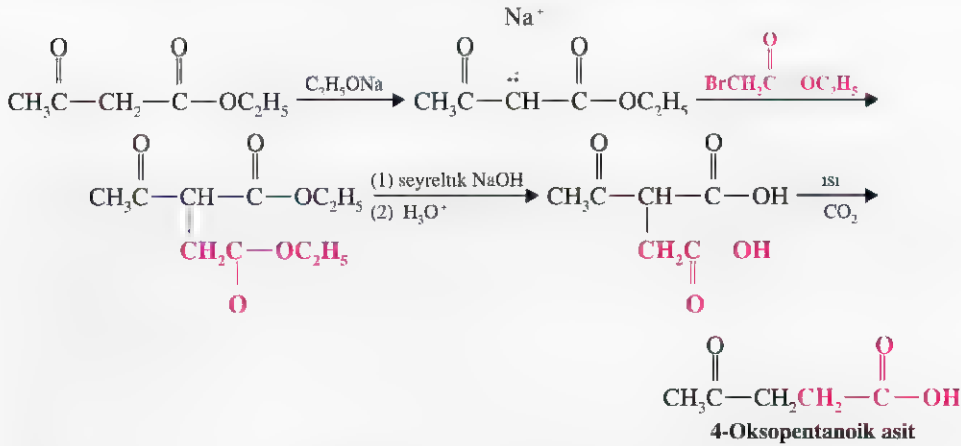
Bunların nasıl oluştuklarını açıklayınız.

Problem 19.8 ➤ Aşağıdaki her bir bileşiği hazırlamak için asetoasetik ester sentezinin nasıl kullanıldığını gösteriniz: (a) 2-pentanon (b) 3-propil-2-hekzanon ve (c) 4-fenil-2-bütanon.

Problem 19.9 ➤ Genel olarak asetoasetik ester sentezinde, alkilleme basamağında birincil halojenürler kullanıldığında en iyi verim olur, ikincil halojenürlerle düşük verim gerçekleşir ve üçüncül halojenürler ise uygulamada hiç bir alkilleme ürünü vermez (a) Bunu açıklayınız. (b) Sodyoasetoasetik ester ve *ter*-bütil bromürün tepkimesinden hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz? (c) Yukarıda yeni tanımladığımız yolla yapılan asetoasetik ester sentezinde bromobenzen bir arillendirme reaktifi olarak kullanılmaz. Niçin kullanılamaz?

Problem 19.10 ➤ Claisen kondensasyonu sonucu oluşan ürünler, β -keto esterlerdir. Bu ürünlerin hidrolizi ve dekarboksilasyonu ketonların sentezi için genel bir yöntem verir. 4-Hep-tanonun sentezinde bu tekniğin nasıl kullanıldığını gösteriniz?

Asetoasetik ester sentezleri, halo esterler ve haloketonlar kullanılarak da yapılabilir. α -Halo esterlerin kullanılması γ -keto asitlerin eldesinde elverişli bir sentez sağlar.



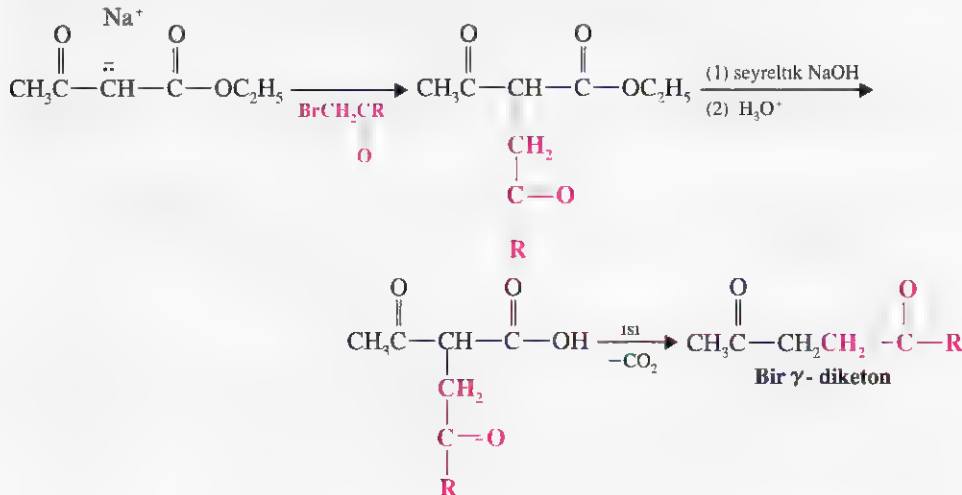
Yukarıda verilen keto asidin sentezinde elde edilen dikarboksilik asit özel bir şekilde dekarboksilasyona uğrayarak

Problem 19.11

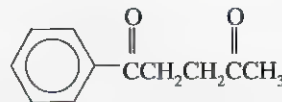


Bu sonucu açıklayınız.

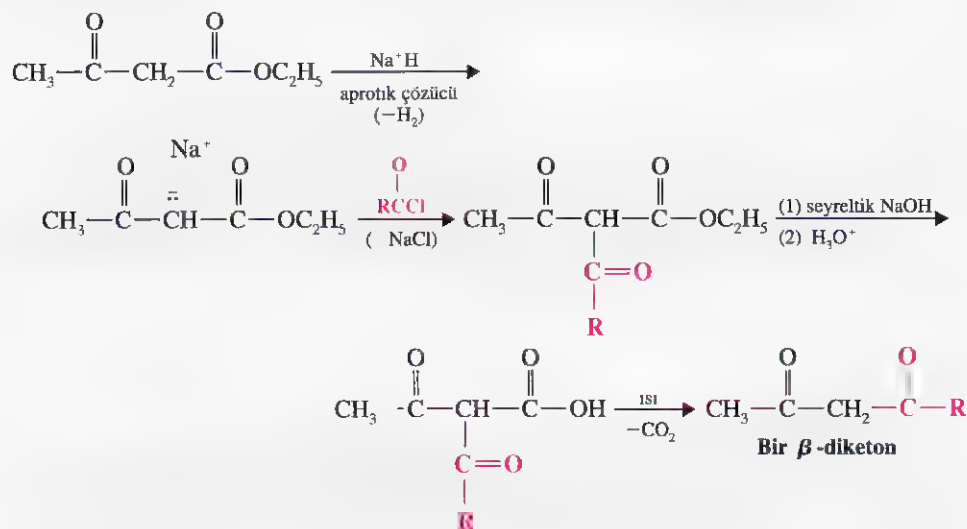
Asetoasetik ester sentezinde α -halo ketonların kullanılması γ -diketonların eldesi için genel bir yöntem sağlar:



Problem 19.12 ➤ Aşağıdaki bileşiği hazırlamak için asetoasetik ester sentezini nasıl kullanırsınız?

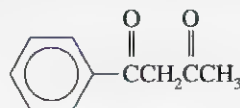


Asetoasetik esterden elde edilen anyonlar, açıl klorür veya açıl anhidritlerle etkileştirildiklerinde bir açılleme gerçekleşir. Açılleme tepkimeleri etanol içerisinde yapılamaz, çünkü her iki açılleme reaktifi de alkollerle etkileşir. Açılleme tepkimeleri DMF ve DMSO gibi aprotik çözücülerle (Alt bölüm 6.14C) yapılmalıdır. (Eğer tepkime etanol içerisinde yapılsaydı, örneğin sodyum etoksit kullanılsaydı, açıl klorür hızlı bir şekilde etil esterlere dönüşecek ve etoksit iyonları nötrleşecekti.) Aprotik çözücüler içerisinde enolat anyonunu oluşturmak için sodyum hidrür kullanılabilir.

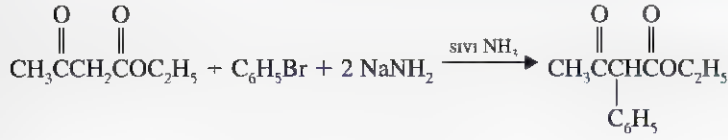


β -Dikarbonil bileşiklerinin elde edilmesinde Claissen kondensasyonu dışında kullanılabilen başka bir yöntem de asetoasetik esterlerin açıllemesini, bunu izleyen hidroliz ve dekarboksilasyon tepkimelerini içerir.

Problem 19.13 ➤ Aşağıdaki bileşiği asetoasetik ester sentezini kullanarak nasıl sentezlersiniz?



Asetoasetik ester, alkilleme tepkimelerine benzer bir şekilde fenillenmez, çünkü bromobenzen $\text{S}_{\text{N}}2$ tepkimesine [Alt bölüm 6.15A ve Problem 19.9(c)] uygun değildir. Bununla beraber, eğer asetoasetik ester, bromobenzen ve iki eşdeğer mol sodyum amille etkileştirilirse fenilleme, bir *benzin mekanizması* üzerinden (Alt bölüm 21.11) gerçekleşir. Net tepkime aşağıda verilmiştir:

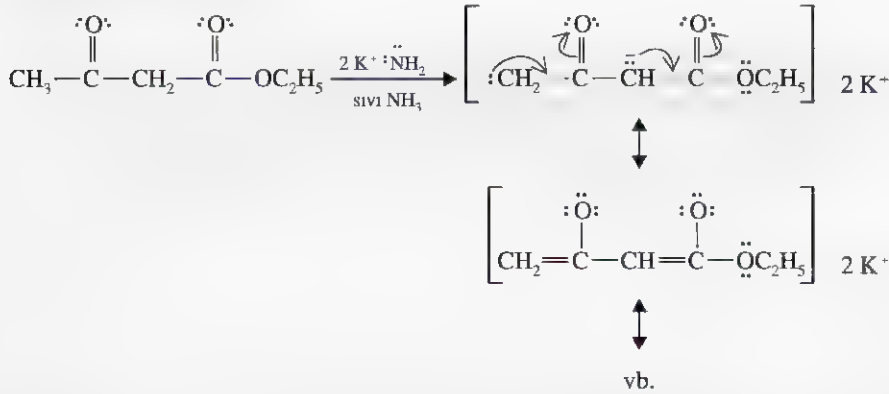


Malonik esterler $\left(\text{ROCCH}_2\text{COR} \right)$ de benzer yöntemlerle fenillenebilirler.

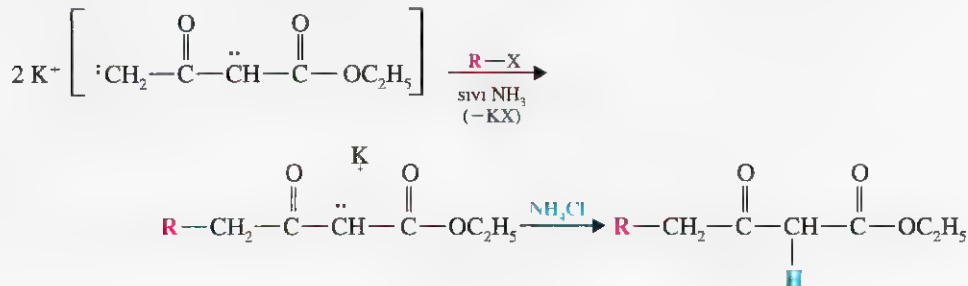
(a) Asetoasetik esterin bromobenzen ve iki eşdeğer mol sodyum amitle fenillenmesi mekanizmasını basamak basamak gösteriniz. (Niçin iki eşdeğer sodyum amit gerekir?) (b) Fenillenmiş asetasetik esterin hidrolizi ve dekarboksilasyonu sonucu hangi ürünü elde etmeyi beklersiniz? (c) Fenilasetik asiti malonik esterden nasıl hazırlarsınız?

Problem 19.14

Asetoasetik ester sentezinin diğer bir şekli, sıvı amonyak içerisinde potasyum amit gibi çok kuvvetli bir baz kullanılarak bir asetasetik esterin rezonans kararlı *dianyonu*na dönüştürülmesini içerir.

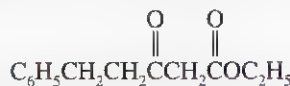


Bu dianyon, bir mol birincil (veya metil) halojenürle etkileştirildiğinde iç tarafta bulunan karbondan daha çok uçta bulunan karbonda alkillenme gerçekleşir. Bu alkilleme tepkimesinin bu şekilde yönlendirilmesi, uçtaki karbonyonun daha kuvvetli bazik (ve dolayısıyla daha fazla nükleofilik) özellik göstermesinden kaynaklanır. Bu karbanyon daha baziktir, çünkü sadece bitişik bir karbonil grubu tarafından kararlı kılınır. Monoalkilleme meydana geldikten sonra anyon, amonyum klorür ilavesiyle protonlanabilir.



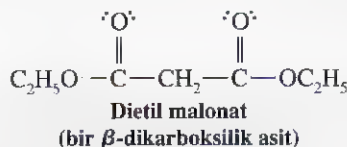
Bölüm 19 / β -Dikarbonil Bileşiklerinin Sentezleri ve Tepkimeleri

Problem 19.15



19.4 MALONİK ESTER SENTEZİ:

Asetoasetik ester sentezini tamamlayan ve *mono ve disübstitüe asetik asitlerin* sentezinde kullanılan yararlı bir yöntem de **malonik ester sentezleridir**. Başlangıç maddesi β -dikarboksillik asidin diesteridir ve malonik ester olarak adlandırılır. En yaygın kullanılan malonik ester dietil malonattır.

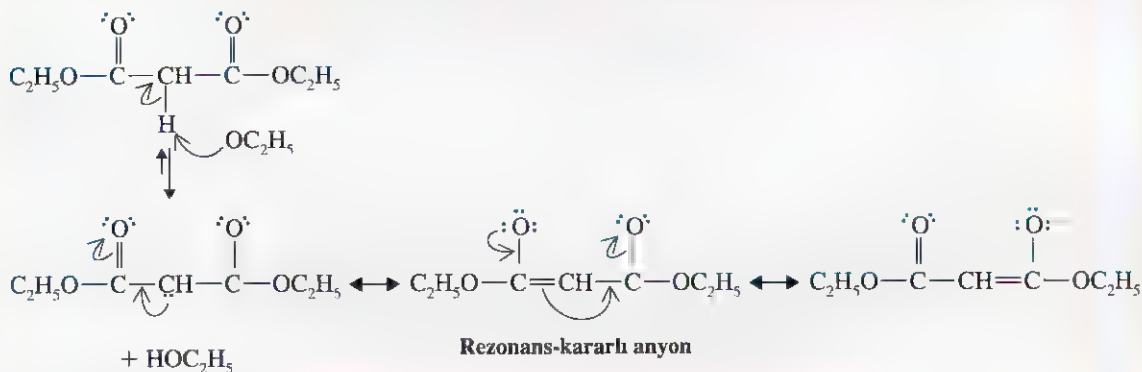


Malonik ester sentezi birçok yönden asetoasetik ester sentezine benzer.

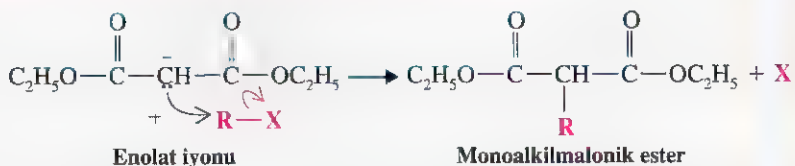
Tepkime İçin Bir Mekanizma

Sübstitüe Asetik Asitlerin Malonik Ester Sentezleri

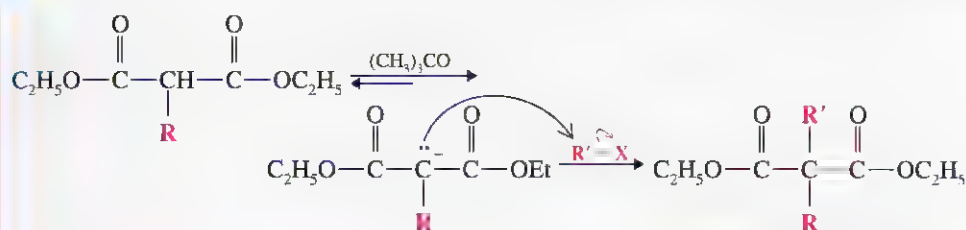
1. Basamak Başlangıç maddesi olan dietil malonat kararlı bir enolat anyonu oluşturur:



2. Basamak Bu enolat anyonu bir S_N2 tepkimesiyle alkillenebilir,

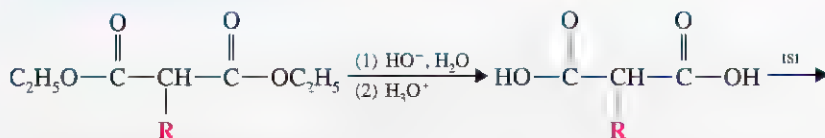


ve eğer sentezimizde gerekliyse, bu ürün yeniden alkillenebilir:

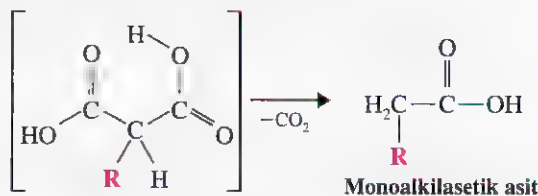


Dialkilmalonik ester

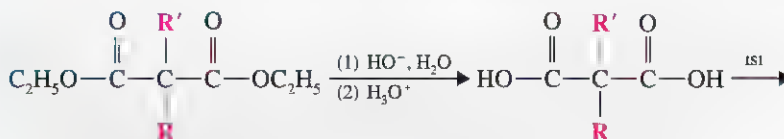
3. Basamak Mono veya dialkilmalonik ester mono- veya dialkil malonik asite hidrolizlenir ve substitüe malonik asitler hızlı bir şekilde dekarboksile olurlar. Dekarboksilasyon sonucu mono- veya disubstitüe asetik asit oluşur.



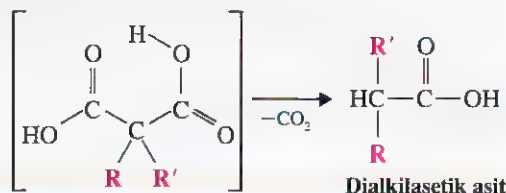
Monoalkilmalonik ester



Monoalkilasetik asit



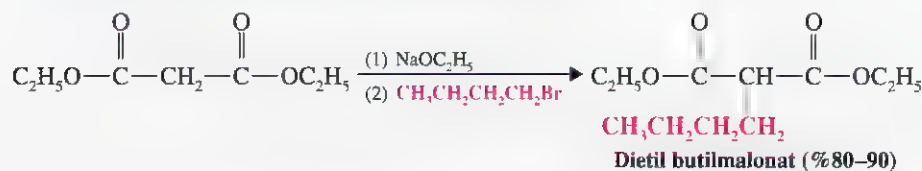
Dialkilmalonik ester



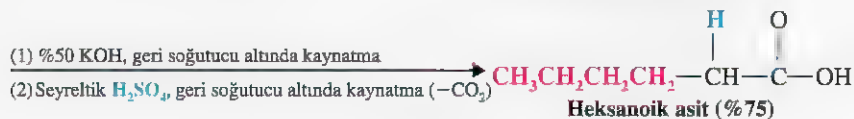
Dialkilasetik asit

Malonik ester senteziyle ilgili iki özel örnek, heksanoik asit ve 2-etilpentanoik asitin aşağıda verilen sentezleridir.

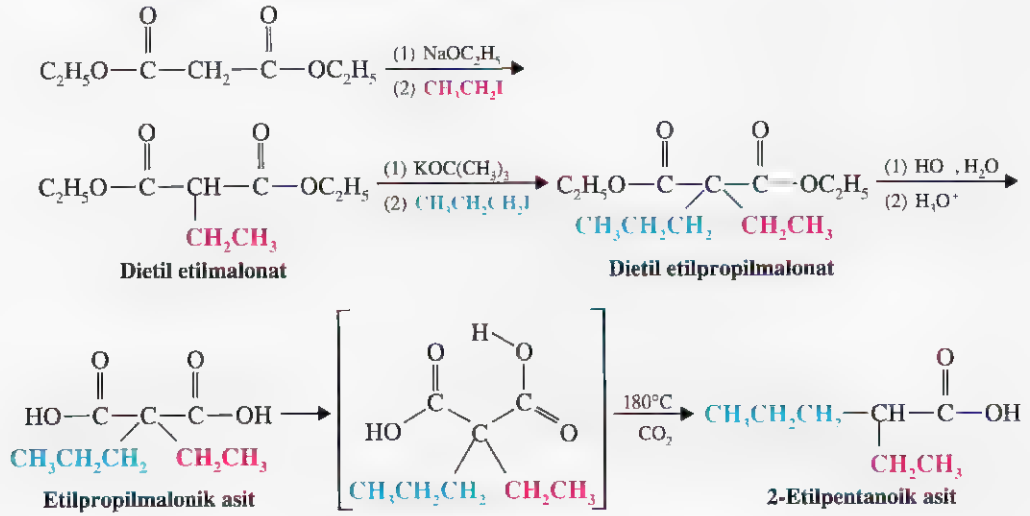
Heksanoik Asitin Bir Malonik Ester Sentezi



Dietil butilmalonat (%80-90)

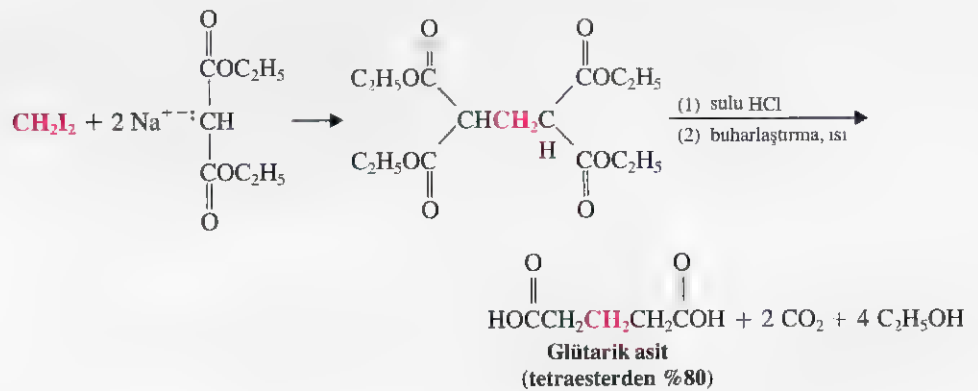


Heksanoik asit (%75)

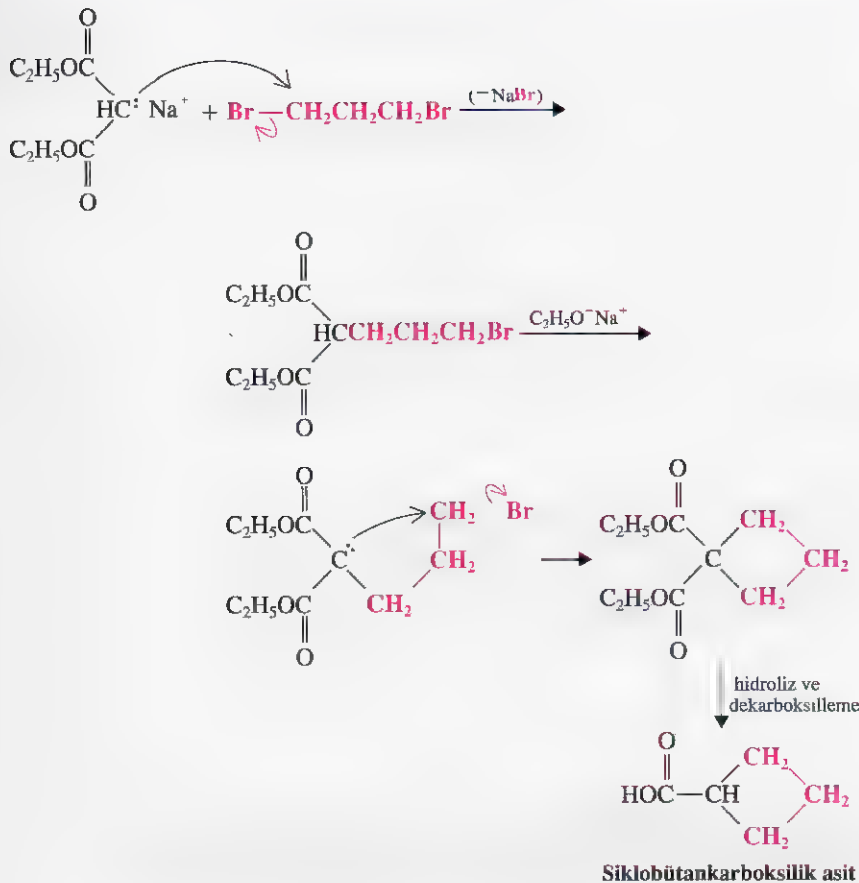
2-Etilpentanoik Asitin bir Malonik Ester Sentezi

Problem 19.16 ➤ Aşağıdaki her bir bileşiğin malonik ester sentezindeki bütün basamaklarını gösteriniz. (a) Pentanoik asit, (b) 2-metilpentanoik asit, ve (c) 4-metilpentanoik asit.

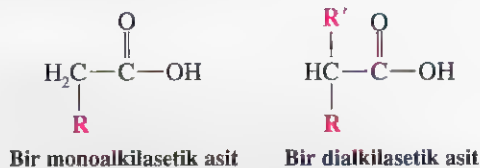
Malonik ester sentezinin iki farklı uygulaması vardır. Bunlardan birinde iki eşdeğer mol sodyomalonik ester dihaloalkanla tepkimeye sokulur. Birbirini izleyen alkilemeler bir tetraester verir. Tetraesterlerin hidroliz ve dekarboksilasyonu sonucu dikarboksilik asitler oluşur. Bu senteze bir örnek olarak glütarik asit sentezi verilebilir.



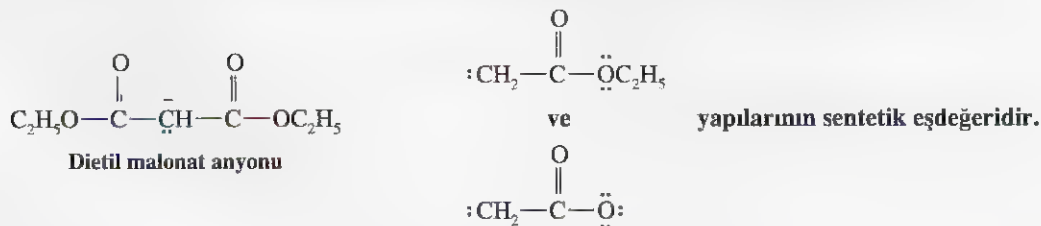
İkinci uygulamada; sodyomalonik esterin bir eşdeğer molüyle dihaloalkanın bir eşdeğer molü tepkimeye sokulur. Bu tepkime sonucu haloalkilmalonik ester oluşur. Bunun sodyum etoksitle etkileştirilmesiyle molekül içi alkileme tepkimesi gerçekleşir. Bu yöntemle 3-, 4-, 5-, ve 6- üyeli halkalar elde edilebilir. Bu tür senteze örnek olarak siklobütankarboksilik asit sentezini verebiliriz.



Daha önce gördüğümüz gibi malonik ester sentezleri mono ve dialkil asetoasetik asitlerin elde edilmesinde yararlı bir yöntemdir.



Bu yüzden, malonik ester sentezi bize asetik asitin bir ester enolatının veya asetik asit dianyonunun sentetik eşdeğerini sağlar. Bu gibi anyonların doğrudan oluşumu da mümkündür (Alt bölüm 19.6) fakat dietil malonatın α hidrojenlerinin daha kolay uzaklaştırılması sebebiyle sentetik eşdeğer olarak dietil malonatın kullanılması daha uygundur.



Özel konu D'de bu anyonların biyosentetik eşdeğerlerini göreceğiz.

19.5 AKTİF HİDROJEN BİLEŞİKLERİNİN DAHA İLERİ TEPKİMLERİ

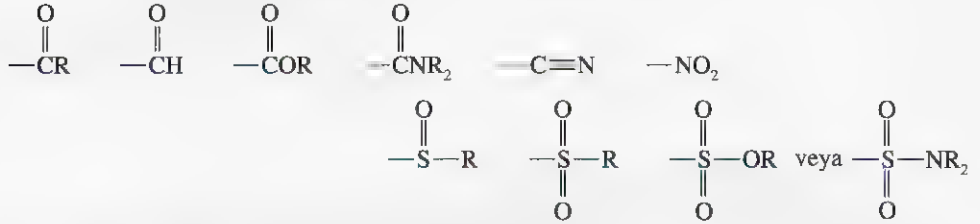
Malonik ester, asetoasetik ester ve benzer bileşikler, metilen hidrojenlerinin asitiliklerinden dolayı **aktif hidrojen bileşikleri** veya **aktif metilen bileşikleri** olarak adlandırılırlar. Genellikle konuşmada aktif hidrojen bileşikleri denildiğinde aynı karbon atomuna bağlı iki elektron çeken grubun bulunduğu anlaşılır.



Aktif hidrojen bileşiği

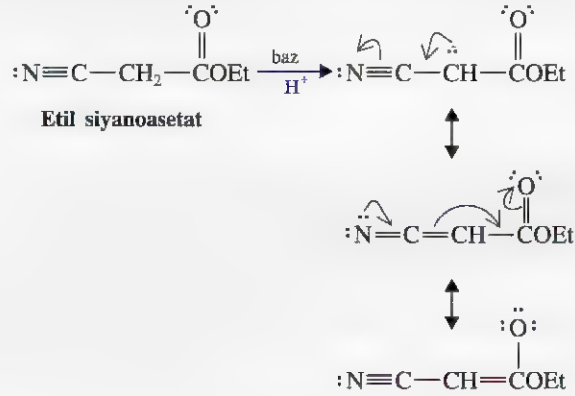
(Z ve Z' elektron çeken gruplardır.)

Elektron çeken gruplar, aşağıda verilen değişik sübstitüentler olabilir:

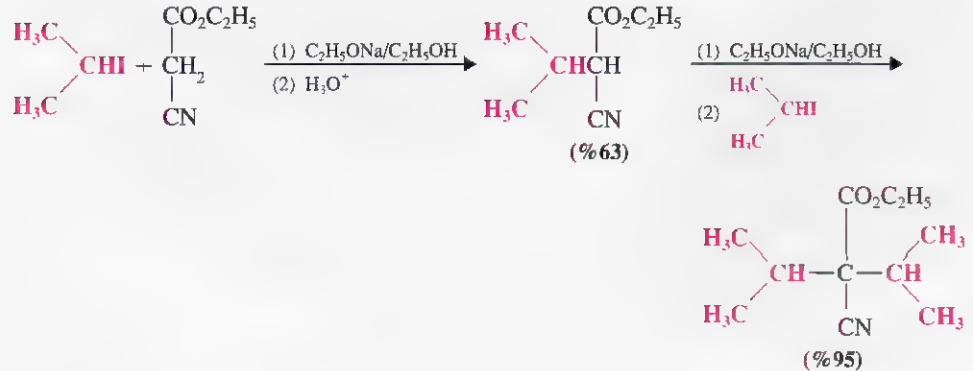


Aktif metilen bileşiklerinin pK_a değerlerinin aralığı 3 – 13'tür.

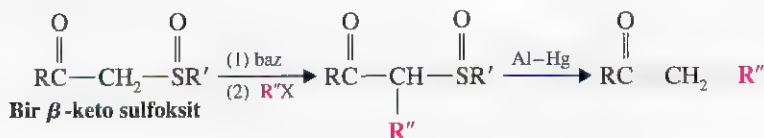
Örneğin etilsiyanoasetat bazla tepkimeye girerek rezonans kararlı bir anyon oluşturur.



Etilsiyanoasetat anyonları da alkillenebilir. Bu anyonlar, izopropil iyodür ile dialkिलenebilirler, örneğin;



Ketonların elde edilmesinde bir başka yol aktif hidrojen bileşiği olarak β -keto sülfoksit kullanımınıdır



β -Keto sülfoksitler ilk olarak anyona dönüştürülürler ve daha sonra bu anyon alkillenir. Bu basamaktaki ürünün alüminyum amalgam (Al-Hg) ile etkileştirilmesi sonucu karbon-kükürt bağı kırılır ve yüksek verimle keton oluşur.

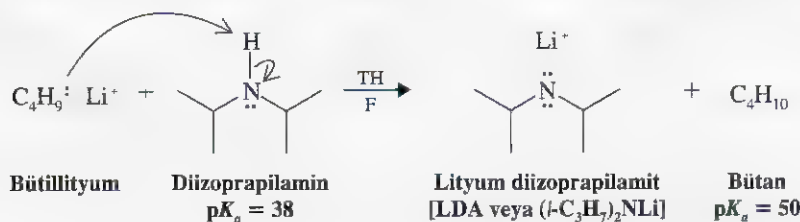
Antiepileptik ilaç olan valproik asit, 2-propilpentanoik asittir (sodyum tuzu olarak kullanılır). Valproik asitin bir ticari sentezi etilsiyano asetatla başlar. Bu sentezin sondan bir önceki basamağında dekarboksilasyon olur ve son basamakta nitrilin hidrolizi gerçekleşir. Bu sentezi gösteriniz.

Problem 19.17

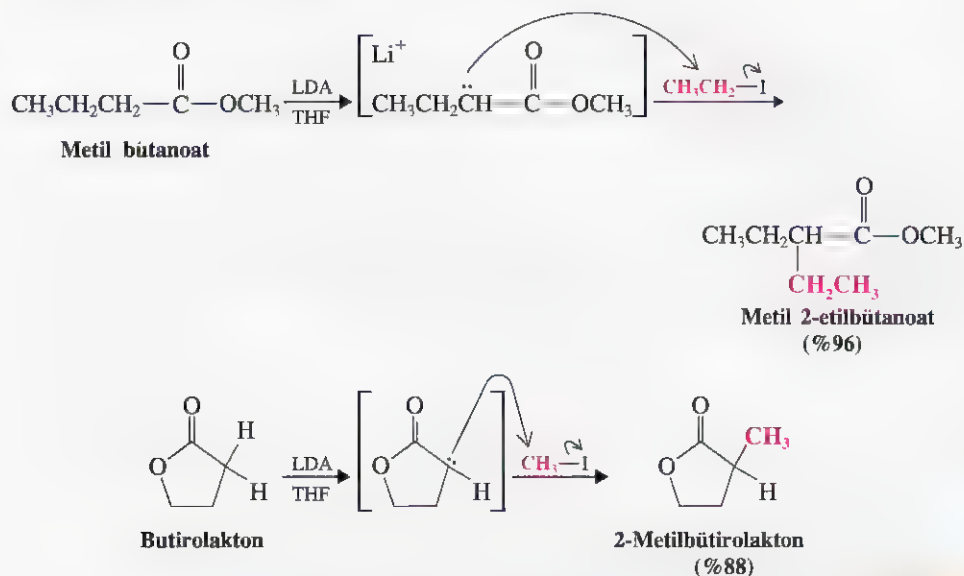
19.6 ESTER VE NİTRİLLERİN DOĞRUDAN ALKİLLENMESİ

Alt bölümler 19.3–19.5'te gördüğümüz gibi, β -keto esterleri ve diğer aktif hidrojen bileşiklerini alkillemek oldukça kolaydır. İki elektron çeken grup arasında bulunan karbon atomundaki hidrojenler oldukça asidiktirler ve etoksit iyonu gibi bir bazla kolayca uzaklaştırılırlar. Aynı zamanda, esterler ve nitrillerin de β -keto grubu içermemelerine rağmen alkillenmeleri mümkündür. Bunun yapılması için daha kuvvetli bir baz kullanılmalıdır. Esterler veya nitriller hızlı bir şekilde kendi enolat anyonlarına dönüşecekler ve böylece, ester veya nitrilin tamamının Claisen kondensasyonuna uğramadan kendi enolatlarına dönüşümü sağlanacaktır. Ayrıca, nitril grubunun karbonuyla veya esterin karbonil karbonuyla tepkimeye girmesini engelleyecek yeterlikte hacimli bir baz kullanılmalıdır. Örneğin böyle bir baz lityumdiizopropilamittir (LDA).

Lityum diizopropilamit, çok zayıf bir asit olan diizopropilaminin ($pK_a = 38$) konjuge bazı olduğundan çok kuvvetli bir bazdır. Lityum diizopropilamit, diizopropilaminin bütillityumla tepkimesi sonucu oluşur. LDA'nın bir baz olarak kullanıldığı tepkimelerde çözücü olarak tetrahidrofuran (THF) ve 1,2-dimetiloksietan (DME) gibi eterler kullanılır. (Diğer sentezlerde LDA'nın kullanımı Alt bölüm 17.7'de açıklanmıştır.)

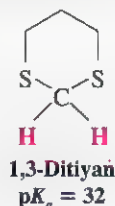


Esterlerin **doğrudan alkillenmesi** ile ilgili örnekler aşağıda gösterilmiştir: İkinci örnekteki ester bir laktondur (Alt bölüm 18.7C).

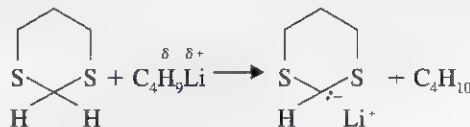


19.7 1,3-DİTİYANLARIN ALKİLENMESİ

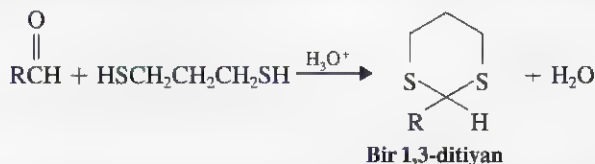
1,3-Ditiyanın aynı karbon atomuna iki kükürt atomunun bağlanması, o karbon üzerindeki hidrojen atomlarının birçok alkil karbon atomundaki hidrojenlere göre daha asidik ($\text{p}K_a = 32$) olmasına neden olur.



Çünkü, kükürt atomları kolayca polarlanır ve negatif yüklü anyonun kararlı kılınmasına yardım edebilir. Genel olarak bütillityum gibi kuvvetli bazlar ditiyanı anyonuna dönüştürmek için kullanılır.

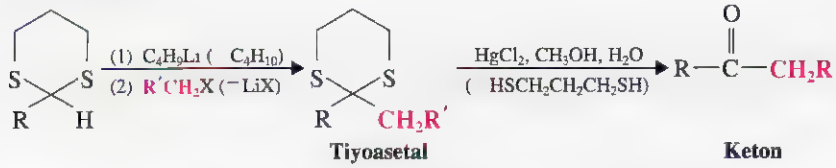


1,3-Ditiyanlar tiyoasetallerdir (bkz. Alt bölüm 16.7C). Ditiyanlar bir aldehit ile 1,3-propanditiyolün, eser miktarda asit varlığında, etkileştirilmesiyle elde edilirler.

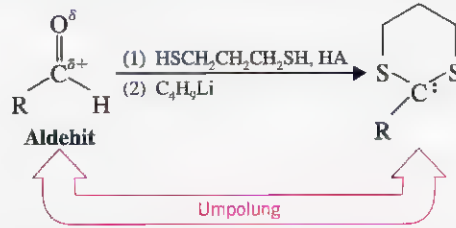


1,3-Ditiyanın bir birincil halojenürle $\text{S}_\text{N}2$ tepkimeyle alkillenmesi ve daha sonra ürünün (tiyoasetal) hidrolizi, aldehitin bir ketona dönüştürülmesi için bir yöntem sağlar.

Hidroliz, genellikle HgCl_2 kullanılarak ya metanol içerisinde ya da sulu asetonitril içerisinde gerçekleştirilir.



Bu ditiyan sentezinde, bir aldehitin olağan bir tepkimesinin tersinin gerçekleştiğine dikkat ediniz. Normal olarak bir aldehitin karbonil karbon atomu kısmî pozitifdir; elektrofilik olarak davranır ve nükleofillerle tepkime verir. Aldehit, 1,3-ditiyana çevrilip bütililyum ile etkileştirildiğinde aynı karbon atomu negatif yüklenir ve elektrofillerle tepkimeye girer. Karbonil karbonunda polarlaşmanın bu şekilde değişmesi **umpolung** (Almanca'da **polarlaşmanın tersine donmesi**) olarak adlandırılır. Böylece 1,3-ditiyan anyonu bir anyonik karbonil karbonunun sentetik eşdeğeri durumuna gelir.

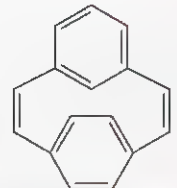
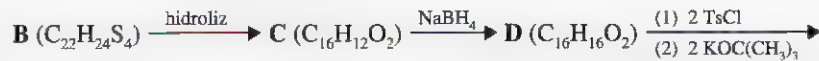
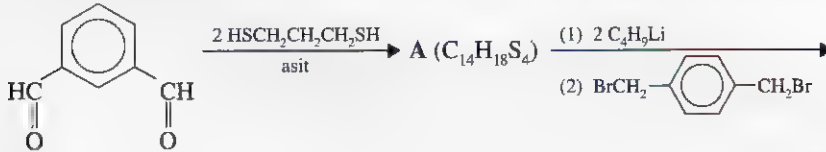


1,3-Ditiyanın sentetik kullanımı E. J. Corey ve D. Seebach tarafından gerçekleştirilmiştir ve **Corey Seebach yöntemi** olarak adlandırılır.

(a) 1,3-Ditiyanın kendisini elde etmek için hangi aldehiti kullanırsınız? (b) Bir 1,3-ditiyanı bir ara ürün gibi kullanarak $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ 'yu nasıl sentezlersiniz? (c) Benzaldehiti asetofenona nasıl dönüştürürsünüz? ◀ Problem 19.18

Corey Seebach yöntemi $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{R}'$ yapısındaki moleküllerin sentezinde de kullanılabilir. Bu nasıl yapılabilir? ◀ Problem 19.19

(a) Corey – Seebach yöntemi aşağıda verilen, oldukça gergin yapılı metaparasiklofan olarak adlandırılan bir molekülün eldesinde kullanılmıştır. **A–D** ara ürünlerinin yapıları nedir? ◀ Problem 19.20

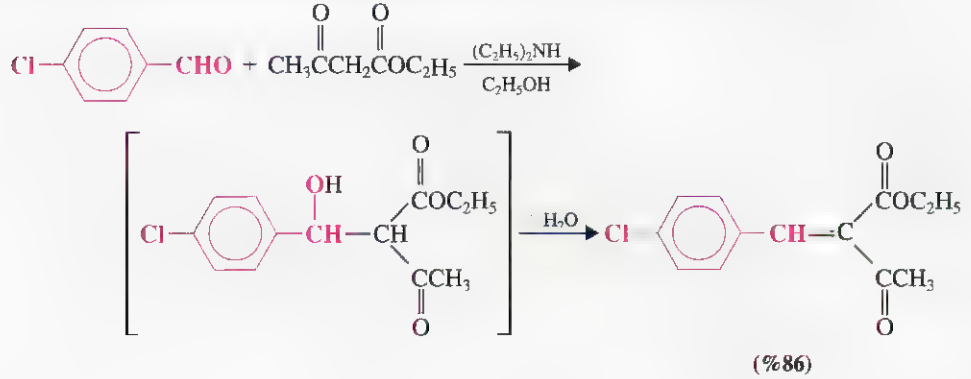


Bir metaparasiklofan

(b) **B** bileşiği aşırı miktarda Raney Ni ile etkileştirildiğinde hangi bileşik elde edilir?

19.8 KNOEVENAGEL KONDENSASYONU

Aktif hidrojen bileşikleri aldehit ve ketonlarla kondenseleşir. Bu tepkimeler **Knoevenagel kondensasyonları** olarak bilinir. Bu aldol benzeri kondensasyonlar zayıf bazlar tarafından katalizlenirler. Aşağıda bu tepkimeye bir örnek verilmiştir:



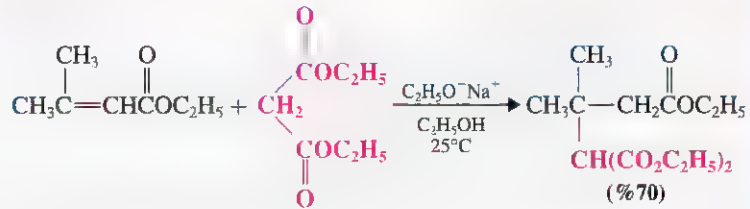
19.9 MICHAEL KATILMALARI

Aktif hidrojen bileşikleri aynı zamanda α,β -doymamış karbonil bileşiklerine konjuge katılmalar yaparlar. Bu tepkimeler **Michael katılmaları** olarak bilinir ve Altbölüm 17.9B'de açıklanmıştır. Enolatlar gibi nükleofiller konjuge katılmaları vermeye eğilimlidirler (Altbölüm 17.9).

Tepkime İçin Bir Mekanizma

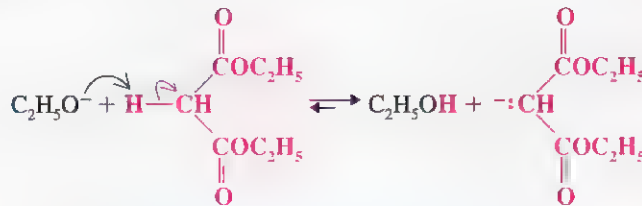
Bir Aktif Hidrojen Bileşiğinin Michael Katılması

Toplam Tepkime



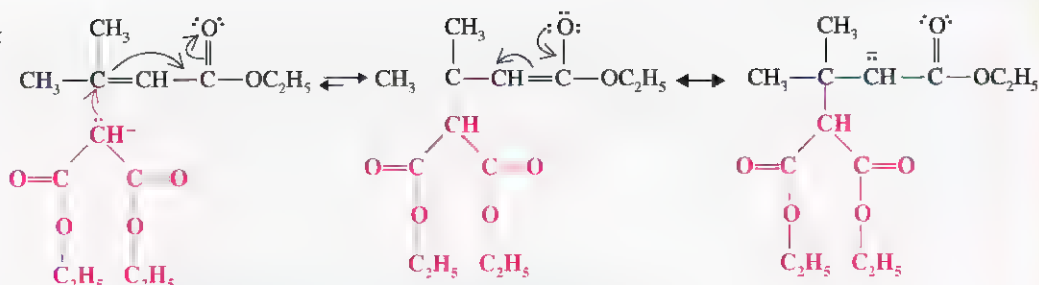
Mekanizma

1. Basamak



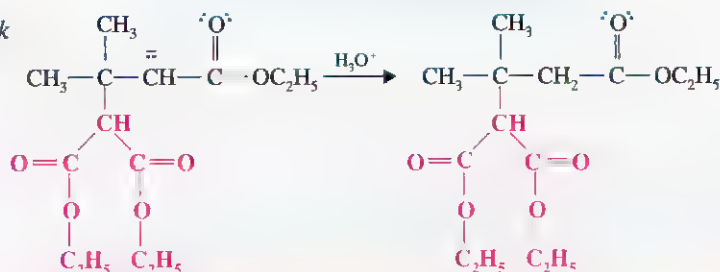
Bir alkoksit iyonu bir proton uzaklaştırarak aktif metilen bileşiğinin anyonunu oluşturur.

2. Basamak



α,β -Doymamış estere bir anyonun konjuge katılması
yeni bir enolat anyonunun oluşumuna yol açar.

3. Basamak

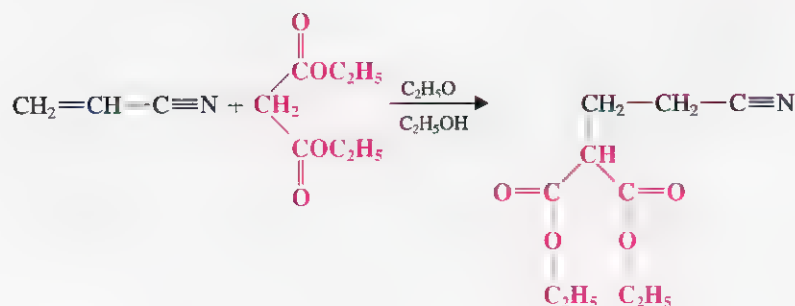
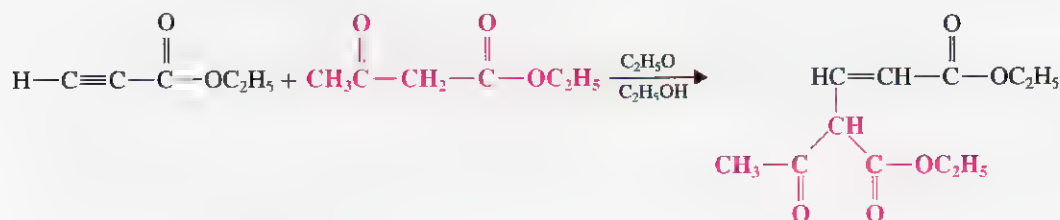


Enolat anyonu tepkime tamamlanırken
bir asit tarafından protonlanır.

◀ Problem 19.21

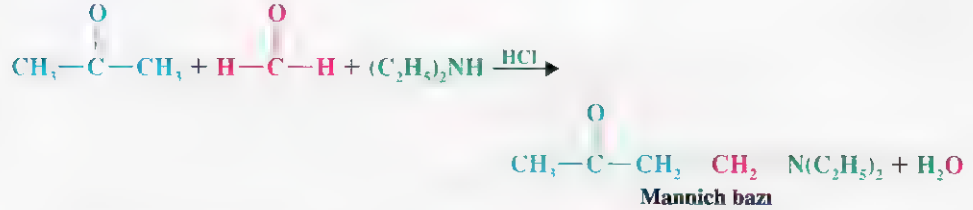
$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \parallel \quad | \quad \parallel \\ \text{HO}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$
 bileşiğini, Michael katılma tepkimesini kullanarak nasıl sentezlersiniz?

Michael katılmaları çok sayıda başka reaktifle de gerçekleşir. Örneğin asetilenik esterler ve α,β -doymamış nitriller bu tür tepkimeler verirler.



19.10 MANNICH TEPKİMESİ

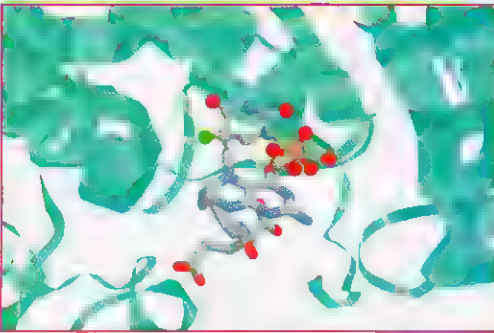
Enol yapısı oluşturabilen bileşikler formaldehitte ve birincil veya ikincil aminlerle tepkimeye girerek mannich bazı olarak adlandırılan bileşikleri meydana getirirler. Bu tepkimeye bir örnek olarak aşağıda aseton, formaldehit ve dietilamin arasındaki tepkime verilmiştir.



Mannich tepkimesi, reaktant ve uygulanan deneysel şartlara göre farklı mekanizmalar üzerinden oluşur. Nötr veya asidik ortamda meydana gelen tepkime mekanizması aşağıda (sayfa 904'te) verilmiştir.

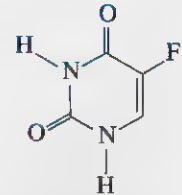
... Kimyası

Kendi Kendini Yok Eden Bir Enzim Substratı



5-Florodeoksiurasil monofosfat, timidilat sintazdaki tetrahidrofolata kovalent bağla bağlanır ve enzimin katalitik etkinliğini durdurur.

5-Florourasil, urasilin kimyasal bir sahtesidir ve güçlü bir antikanser ilacıdır. Bu etki, 5-florourasilin, DNA sentezi için gerekli olan bir anahtar dönüşümü katalizleyen timidilat sintazın (bir enzim) bu katalizleme kabiliyetini geri dönüşümsüz olarak tahrip etmesinden kaynaklanır. 5-Florourasil mekanizmada önleyici (veya kendini yok edici bir substrat) olarak davranır, çünkü 5-florourasil timidilat sintaza normal bir substrat gibi atak yapar fakat daha sonra kendi mekanizmasıyla kendini yok ederek enzim aktivitesini yok etmiş olur.



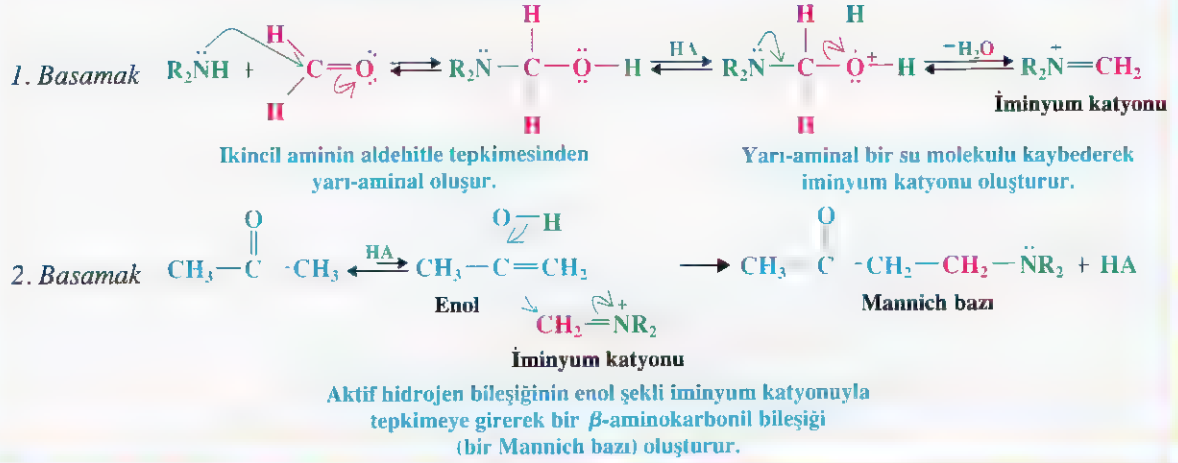
5-Florourasil

Bu ilk aldatma, inhibitördeki flor atomu, doğal substratlarda hidrojenin yaptığı gibi hemen hemen aynı alanı kapladığından mümkündür. Enzim mekanizması, bir baz ile hidrojen atomunun uzaklaştırıldığı gibi flor atomu uzaklaştırılmadığından engellenir.

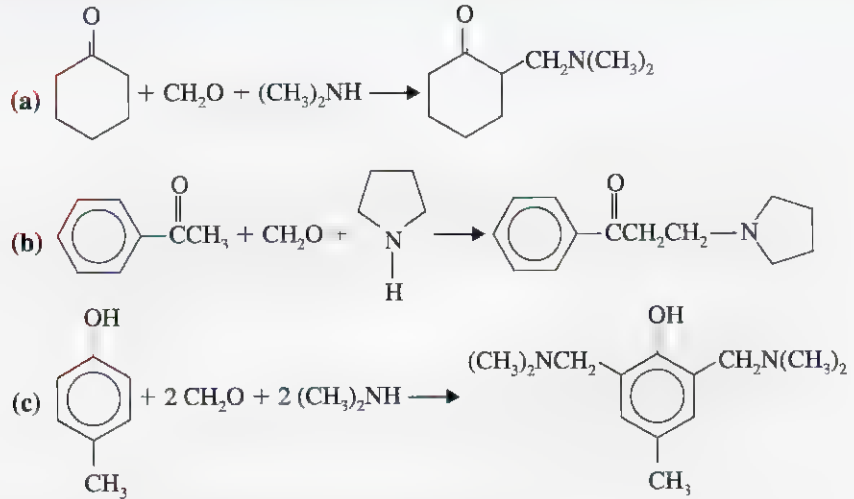
Timidilat sintazın normal yöntem ve inhibitör engelli her iki mekanizmasında da iminyum katyonu üzerine enolat anyonu atak yapar. Bu süreç, Altbölüm 19.10'da anlatılan Mannich tepkimesine oldukça benzer. Bu ataktaki enolat anyonu, timidilat sintazın tiyol grubunun substratın α,β -doymamış karbonil grubuna konjuge katılmasıyla oluşur. Bu işlem Micheal katılmasıyla oluşan enolat ara ürünün oluşma yoluna benzer. Bu yöntemde atağa uğrayan iminyum iyonu koenzim N^5, N^{10} -metilentetrahidrofolattan (N^5, N^{10} -metilen-THF) elde edilir. Bu basamakta enolatın atağıyla enzim ile substrat arasında kovalent bağ oluşur, oluşan bu bağ florlanmış inhibitör kullanıldığı zaman koparılamaz. Bu engelleme mekanizması yan sayfada gösterilmiştir.

Tepkime İçin Bir Mekanizma

Mannich Tepkimesi

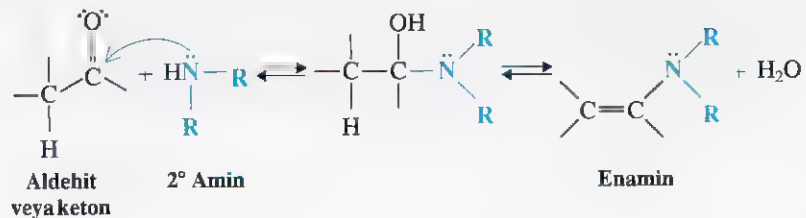


Problem 19.22 ➤ Aşağıdaki Mannich tepkimelerinin ürünlerinin oluşumunu gösteren uygun mekanizmalar yazınız.

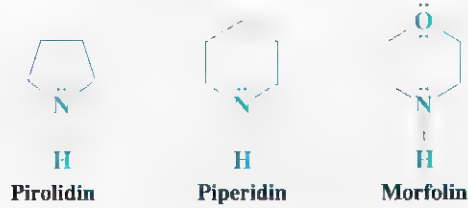


19.11 ENAMİNLERİN SENTEZİ: STORK ENAMİN TEPKİMELERİ

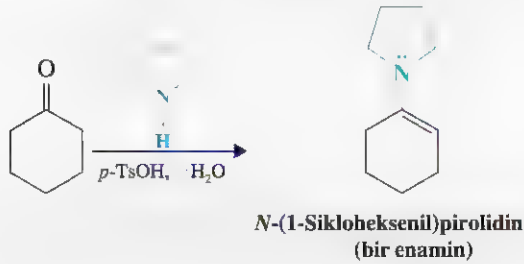
Aldehit ve ketonlar ikincil aminlerle tepkimeye girdiğinde **enaminler** olarak adlandırılan bileşikler meydana gelir. Enamin oluşumunun genel tepkimesi aşağıdaki gibi yazılabilir.



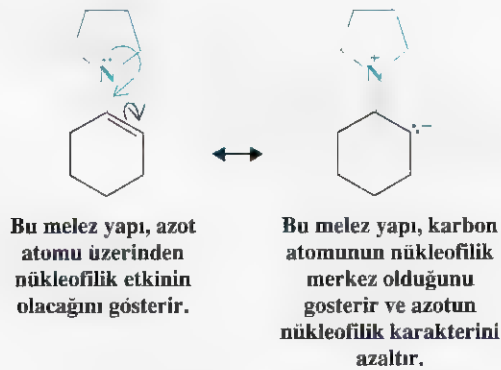
Enamin oluşumunda bir su molekülünün ayrılması gerektiğinden, enamin eldeleri genellikle suyun azeotrop olarak veya bir kurutma reaktifi kullanılarak uzaklaştırılması sağlanacak şekilde yapılır. Suyun ortamdan uzaklaştırılmasıyla tepkime tamamlanuncaya kadar tek yönlü olarak devam eder. Enamin oluşumu eser miktarda asit kullanılarak da katalizlenir. Enaminlerin elde edilmelerinde pirolidin, piperidin ve morfolin gibi halkalı yapıdaki ikincil aminler yaygın olarak kullanılır.



Örneğin sikloheksanon, pirolidin ile aşağıdaki yolla tepkime verir.



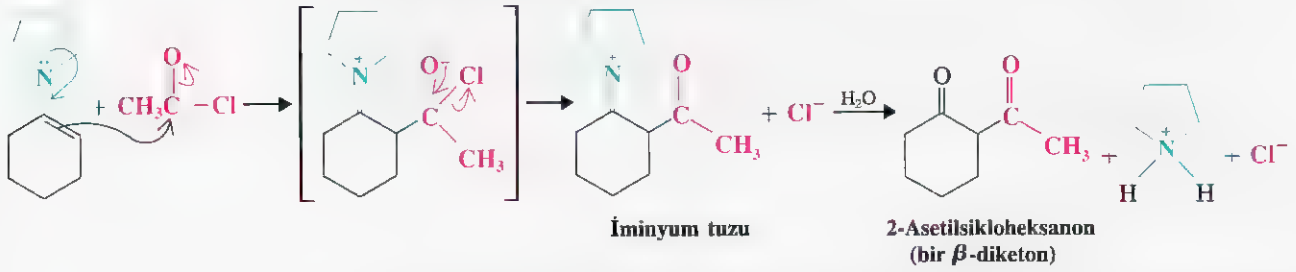
Enaminler iyi nükleofillerdir ve rezonans yapılarının incelenmesiyle enamin yapısının hem bir *nükleofilik karbon* hem de nükleofilik azot atomu içerdiği görülür.



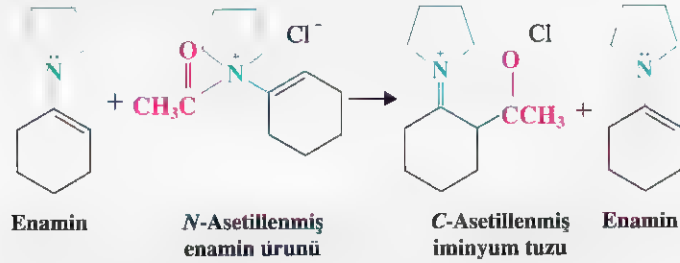
Enaminlerde karbon atomunun nükleofilik karakteri, bu reaktiflerin sentezlerde yaygın olarak kullanılmasını sağlar. Bu bileşikler, bu özelliklerinden dolayı **alkillenebilir, açıl-lenebilir** ve **Michael katılma** tepkimelerinde kullanılabilirler. Columbia Üniversitesi'nde bulunan Gilbert Stork'un çalışmalarıyla bu teknikler gelişmiştir ve onun anısına bu tepkime **Stork enamin tepkimesi** olarak bilinir.

Enaminler, bir açıl halojenür veya bir asit anhidritle tepkimeye girdiğinde ürün

C-açillenmiş bileşiktir. Oluşan iminyum iyonu, ortama su katıldığı zaman hidroliz olur ve tepkime sonunda β -diketonlar elde edilir.

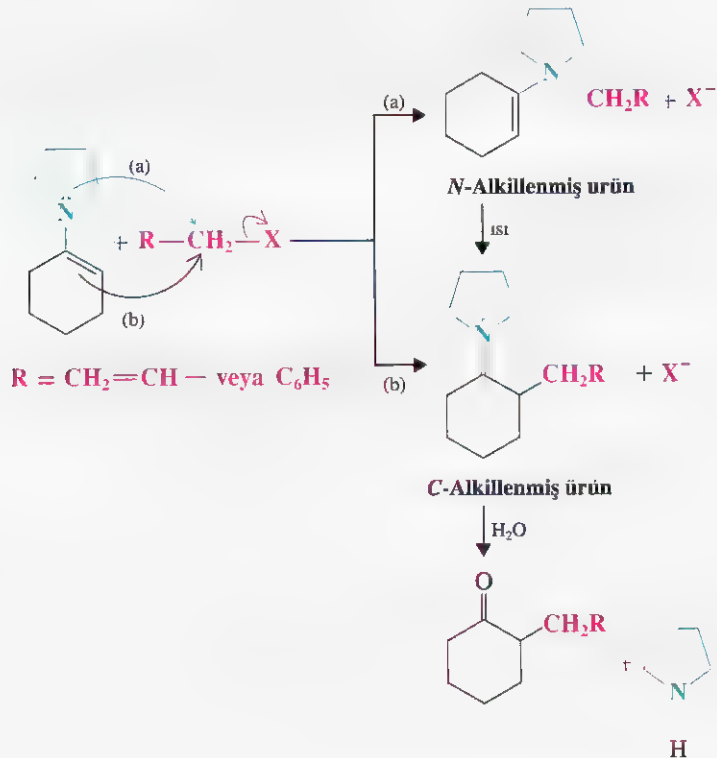


Bu sentezlerde N-açillmesi de olmasına rağmen, N-açil ürünleri kararsızdır ve bu ürünlerin kendileri açilleme reaktifi olarak davranır.

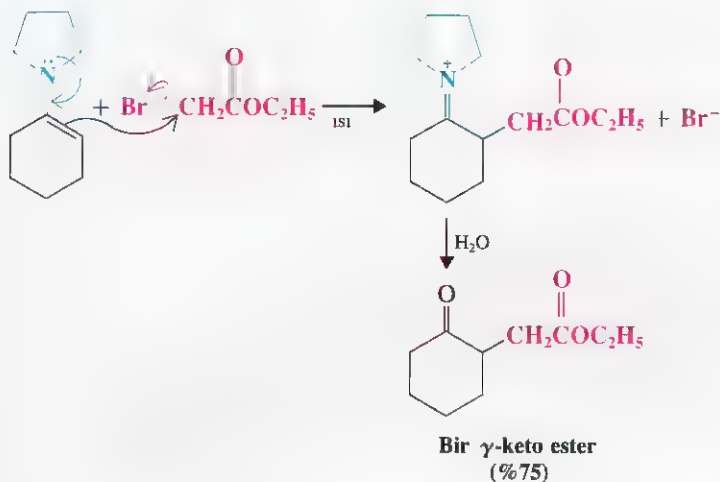


Sonuç olarak, C-açillenmiş ürünün verimi genellikle oldukça yüksektir.

Enaminler hem açillenebilir hem de alkillenebilirler. Alkilleme sonucu dikkate değer miktarda N alkillenme ürünü elde edilir. N-alkillenme ürünü ısıtılarak C-alkil bileşiklerine dönüştürülür. Bu çevrilme tepkimesi özellikle alkil halojenür, alilik halojenür, benzilik halojenür veya α -haloasetik ester olduğunda yeğlenir.

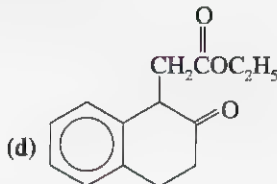
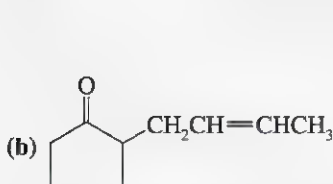
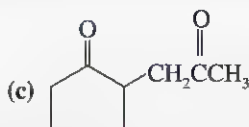
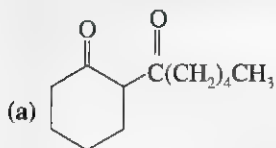


Enaminle yapılan alkilemeler S_N2 tepkimesiyle olur. Bu yüzden tepkimelerde alkileme reaktifi olarak metil, birincil, allilik ve benzilik halojenürler kullanılır. α -Halo esterler de alkileme reaktifleri olarak kullanılabilirler ve bu tepkime γ -keto esterlerin sentezinde yararlı bir yöntemdir.



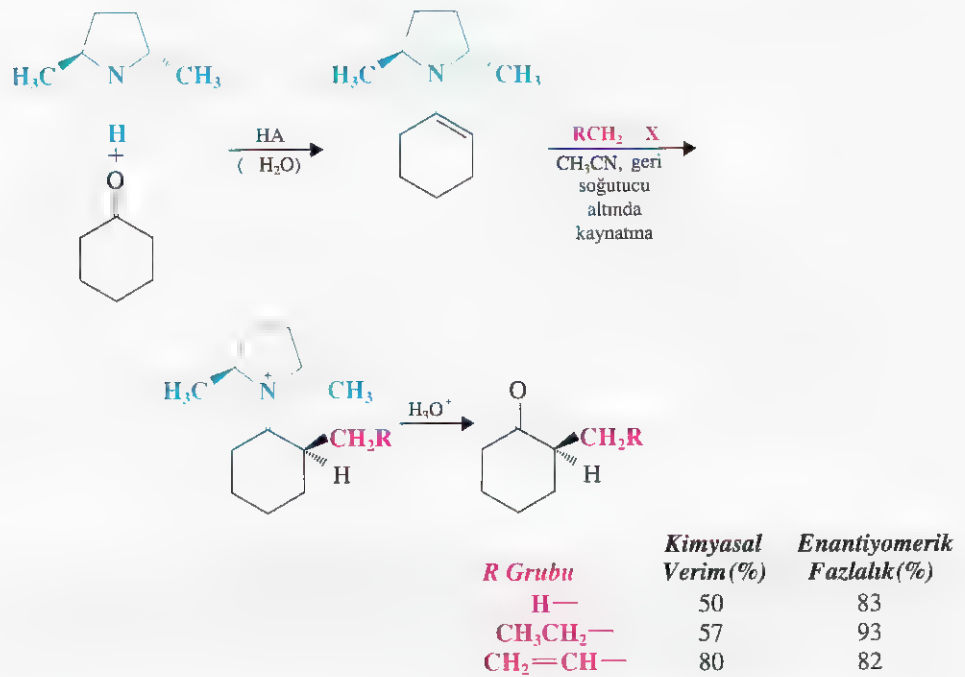
Enaminleri kullanarak aşağıdaki bileşikleri nasıl elde edebileceğinizi gösteriniz:

◀ **Problem 19.23**

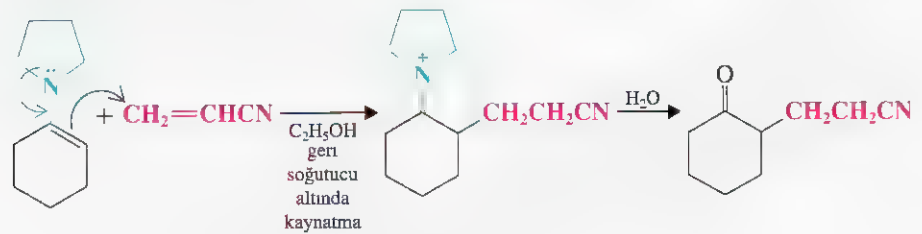


Aşağıda, enamin alkileme tepkimesiyle ilgili ilgi çekici örnekler verilmiştir. (Bu, Teksas Üniversitesi'nden Austin J. K. Whitesell tarafından geliştirilmiştir). Bu enamin (ikincil aminlerin tek bir enantiyomerinden hazırlanan) kiraldir. Bu enaminin alt taraftan alkilenmesi metil grupları tarafından önemli ölçüde engellenmiştir. (Bu engelin, grupların, iki halkayı birleştiren bağ çevresindeki dönmelerinde bile var olduğuna dikkat ediniz.) Sonuç olarak, alkileme üst tarafta daha hızlı bir şekilde gerçekleşir. Bu tep-

kime 2-süstitüe sikloheksanonların hemen hemen tek bir enantiyomerini verir (hidrolizden sonra).

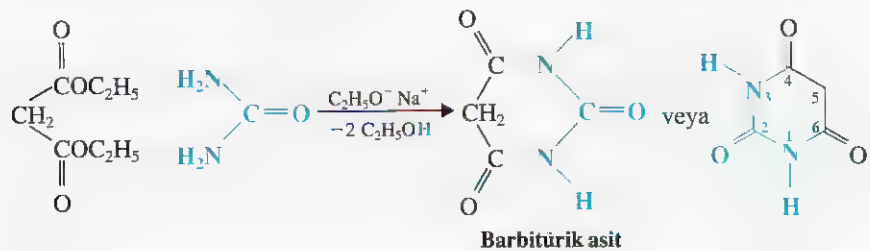


Enaminler Michael katılma tepkimelerinde de kullanılabilirler. Aşağıda buna bir örnek verilmiştir.

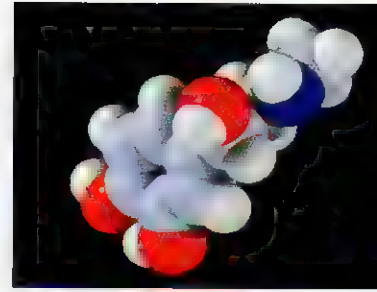
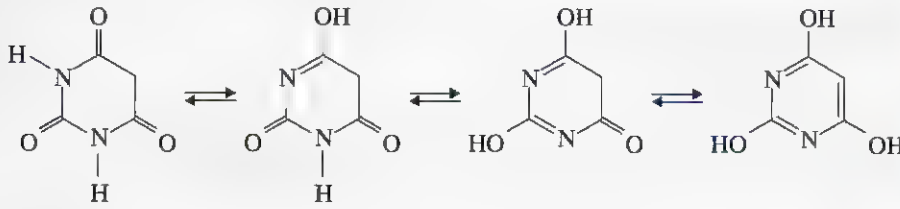


19.12 BARBİTÜRATLAR

Dietil malonat, sodyum etoksit varlığında üre ile tepkimeye girerek barbitürik asit adı verilen bir bileşik oluşturur.



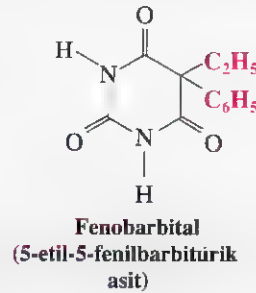
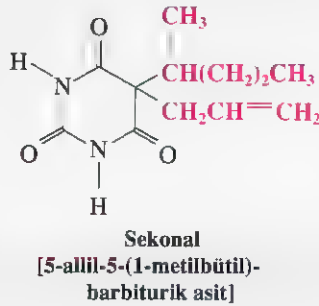
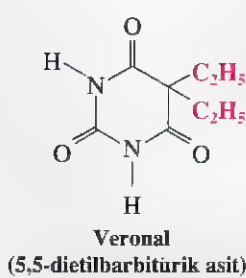
Barbitürik asit bir pirimidin türevidir (Altbölüm 20.1) ve birinin aromatik halka içerdiği çok sayıda tautomerik yapı bulunur.



Fenobarbital

Barbitürik asit orta kuvvetli bir asittir, asetik asitten daha kuvvetlidir ve anyonu rezonans kararlılığına sahiptir.

Barbitürik asitlerin türevleri *barbitüratlar*dır. Barbitüratlar 1903'ten beri tıpta uyku verici maddeler olarak kullanılırlar. Tıbbi amaçla ilk önce kullanılan barbitüratlardan biri veronal (5,5-dietilbarbitürik asit) bileşiğidir. Veronal çoğunlukla sodyum tuzu halinde kullanılır. Diğer barbitüratlar sekonal ve fenobarbitaldir.

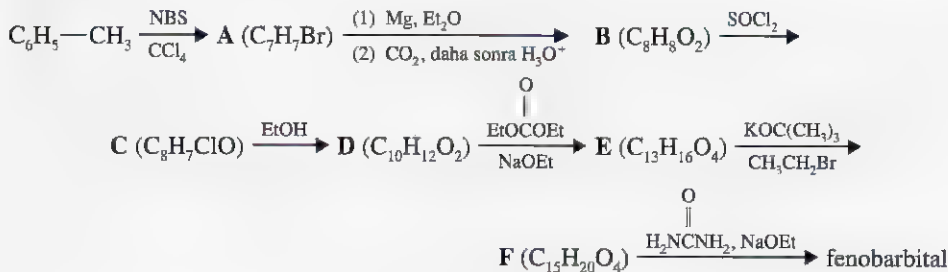


Barbitüratlar çok etkileyici uyku verici olmalarına rağmen kullanımları tehlikelidir. Bunlar bağımlılık yapıcıdır ve aşırı alındığında ölüme yol açabilir.

Fenobarbitalin sentezi aşağıda gösterilmiştir.

Problem 19.24

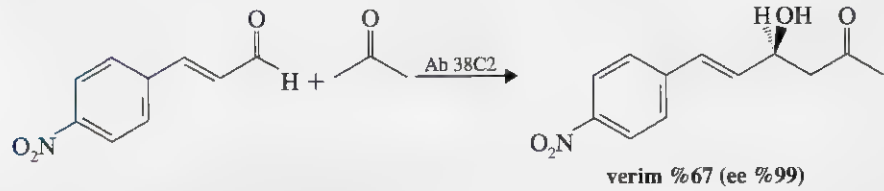
(a) A–F bileşikleri nelerdir? (b) Dietilmalonattan E'nin başka bir yolla sentezi için bir yöntem öneriniz.



Dietil malonat ile üreden başlayarak ve diğer gerekli reaktifleri kullanarak veronal ve sekonal sentezini tasarlayınız. **Problem 19.25**

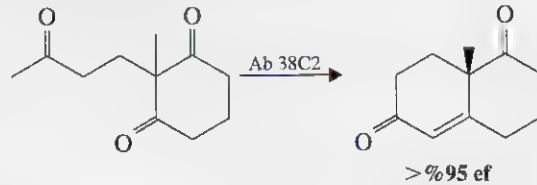
Antikor Katalizli Aldol Katılması

Kimya ve biyolojinin en güzel ortak yanı, kimyacıların immünoloji ve enzimoloji-den yararlanarak kimyasal tepkimeleri katalizleyen antikor maddeler üretimidir (Bölüm 24 açılışı). Şimdi burada, çeşitli aldehit ve keton substratları arasındaki aldol tepkimelerini katalizleyen 38C2 (Ab. 38C2) antikoruyla ilgili örnekler ve bilgiler vereceğiz. Bu tür antikor katalizli tepkimelere bir örnek (*E*)-3-(4-nitrofenil-2-propenalın aldol katılmasıdır. Ürün 38C2 antikoru varlığında %67 verimle ve %99 enantiyomerik saflıkta oluşur.



Antikor-katalizli aldol kondensasyon tepkimelerinin mekanizması, antikorun bir amino grubu ve nükleofile dönüşen aldol karbonil reaktantından oluşan imin ve enamin ara ürünlerini (Altbölüm 19.11) içerir. Antikor ve bir aldol reaktantından oluşan enaminin elektrofilik aldol bileşenine atağından sonra ortaya çıkan imin hidrolizlenir. Bu basamak, aldol ürününü ve antikorun amino grubunu başka bir tepkime çevrimi için serbest bırakır.

Antikor katalizinin bir başka önemli uygulaması Robinson halkalanmasını içerir. Burada gösterilen aldol halka kapanması ve dehidrasyon basamakları, Robinson halkalanmasının ikinci aşamasında Ab 38C2 katalizörü kullanıldığında enantiyomer fazlalığı %95'ten daha fazla bir verimle gerçekleşir.

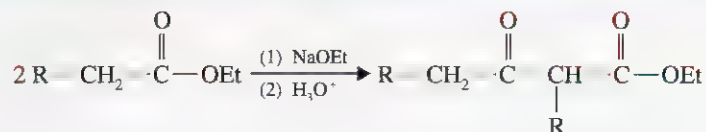


Ab 38C2 aynı zamanda 2-metil-1,3-sikloheksandion ve 3-büten-2-on (metilvinil keton) arasındaki tepkimeyi de kolaylaştırır, böylece başlangıç Michael katılması ve Robinson halkalanmasının siklodehidrasyon basamaklarının her ikisini de gerçekleştirir.

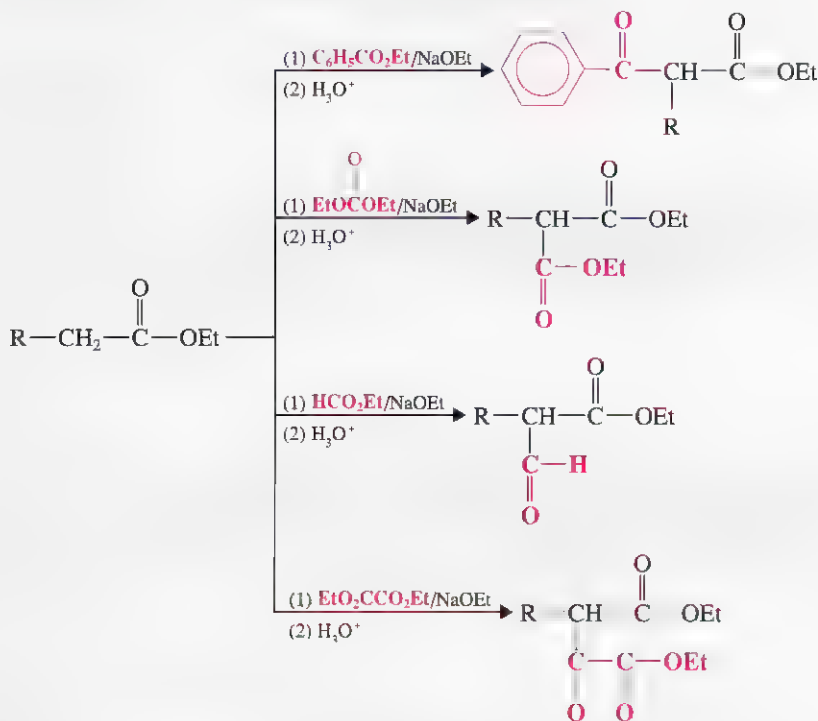
Aldol substratlarının geniş bir aralığına etki edebilmesinden dolayı, antikor 38C2, şimdi ticari olarak elde edilebilen bir katalitik antikor reaktifidir. Bölüm 24'te göreceğimiz gibi antikorlar Diels-Alder tepkimeleri gibi çok iyi bilinen süreçler dahil diğer bir çok tepkimeyi katalizleyebilmek için üretilmişlerdir.

Önemli Tepkimelerin Özeti

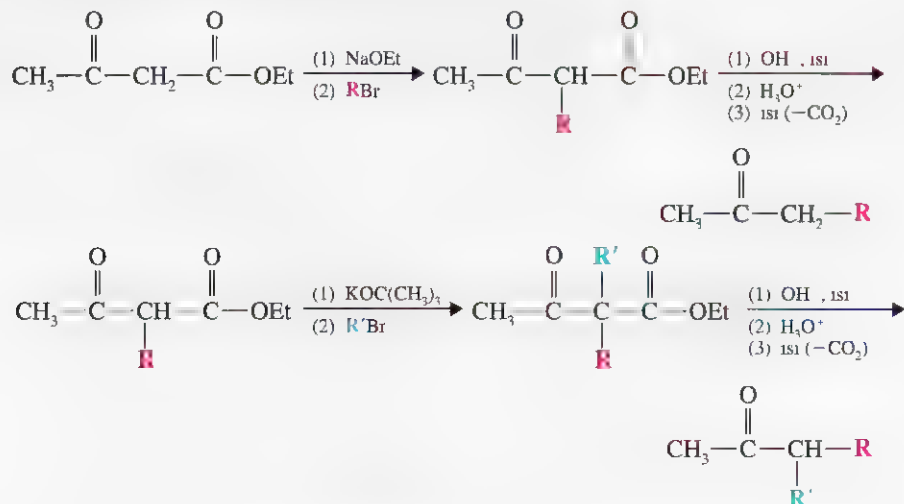
1. Claisen kondensasyonu (Alt bölüm 19.2).



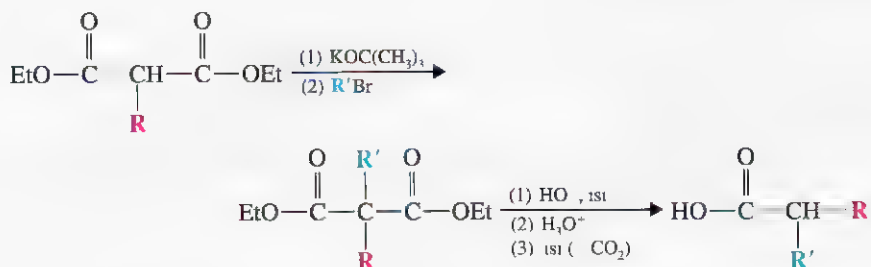
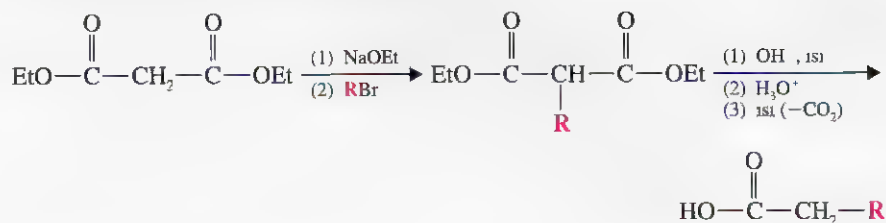
2. Çapraz Claisen kondensasyonu (Alt bölüm 19.2A).



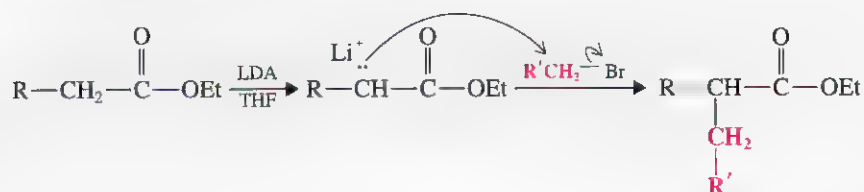
3. Asetoasetik ester sentezi (Alt bölüm 19.3).



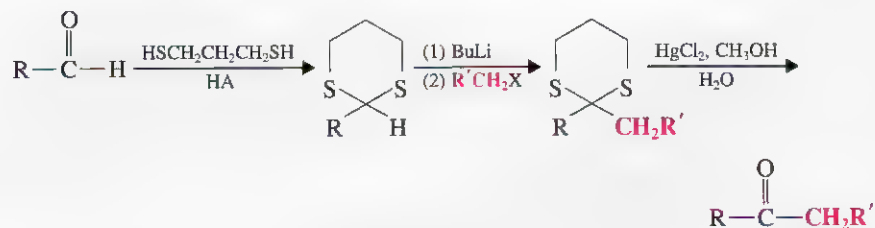
4. Malonik ester sentezleri (Altbölüm 19.4).



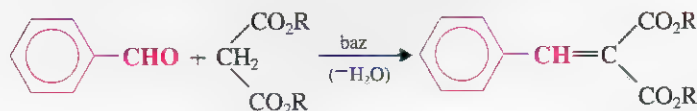
5. Esterlerin doğrudan alkillenmesi (Altbölüm 19.6).



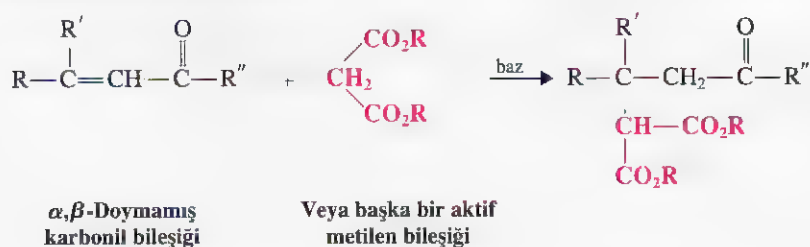
6. Ditiyanların alkillenmesi (Altbölüm 19.7).



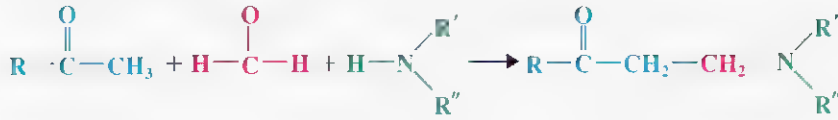
7. Knoevenagel kondensasyonu (Altbölüm 19.8).



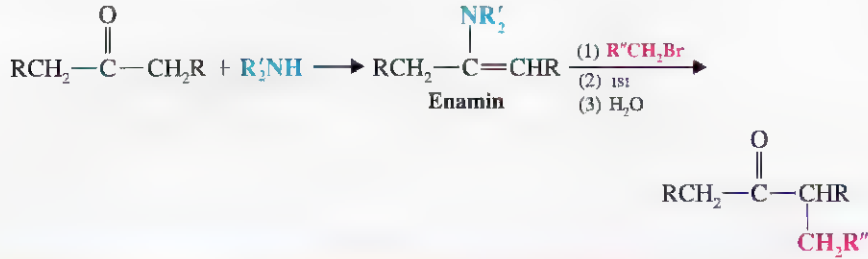
8. Michael katılması (Altbölüm 19.9).



9. Mannich tepkimesi (Altbölüm 19.10).



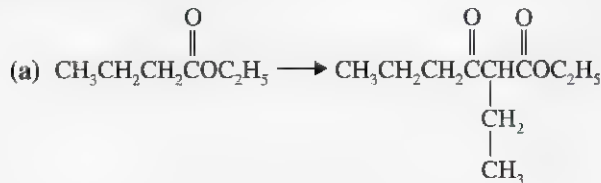
10. Stork enamin tepkimesi (Altbölüm 19.11).



Anahtar Terimler ve Kavramlar

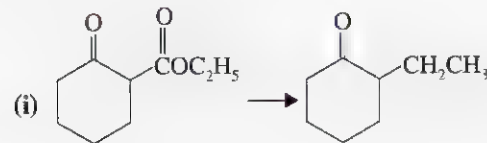
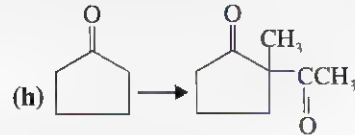
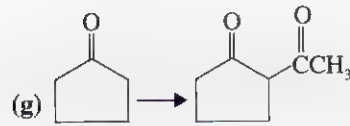
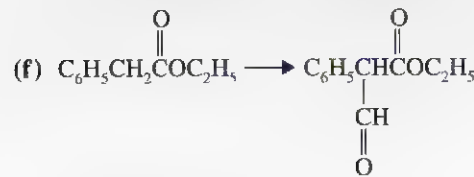
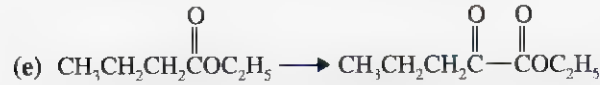
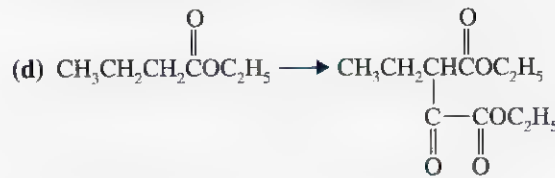
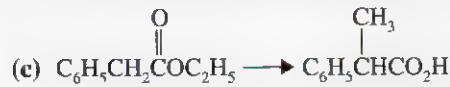
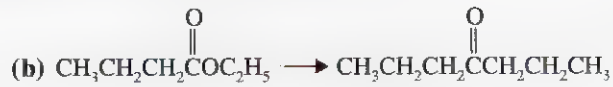
β -Dikarbonil bileşikleri	Altbölüm 19.1
Kondensasyon tepkimesi	Altbölüm 19.2
Claisen kondensasyonu	Altbölüm 19.2
Asetoasetik ester sentezleri	Altbölüm 19.3
Malonik ester sentezleri	Altbölüm 19.4
Sentetik eşdeğerlik	Altbölümler 8.6, 19.3 ve 19.4
Aktif hidrojen (metilen) bileşikleri	Altbölüm 19.5
Yönlendirilmiş alkilleme	Altbölüm 19.6
Umpolung (polarlaşmanın tersine donmesi)	Altbölüm 19.7
Knoevenagel kondensasyonu	Altbölüm 19.8
Michael katılması	Altbölüm 19.9
Mannich tepkimesi	Altbölüm 19.10
Enaminler	Altbölüm 19.11

19.26 Verilen bileşiklerden başlayarak ve gerekli olan diğer reaktifleri kullanarak aşağıda sentezlerin bütün basamaklarını gösteriniz. Bir önceki basamakta yazdığınız basamakları sonraki problemde tekrarlamayınız, kaldığınız yerden diğer basamağı tamamlayınız.



EK PROBLEMLER

* Yıldızla işaretlenmiş problemler “çözülmesi daha zor olan problemler”dir.



19.27 Asetoasetik ester ve gerekli olan diğer reaktiflerden başlayarak aşağıdaki bileşikler sentezleyiniz.

(a) *ter*-Bütil metil keton

(d) 4-Hidroksipentanoik asit

(b) 2-Heksanon

(e) 2-Etil-1,3-bütandiol

(c) 2,5-Heksandion

(f) 1-Fenil-1,3-bütandiol

19.28 Aşağıdaki bileşiklerin her birini dietil malonat ve diğer gerekli maddeleri kullanarak sentezleyiniz.

(a) 2-Metilbütanoik asit

(d) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

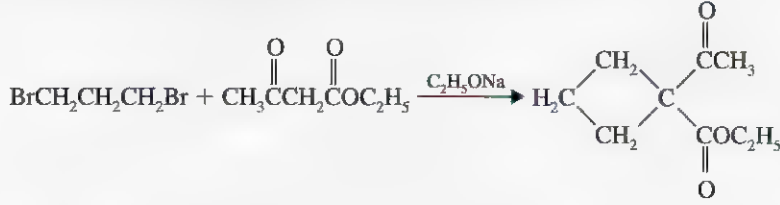
(b) 4-Metil-1-pentanol

(c) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$

CH_2OH

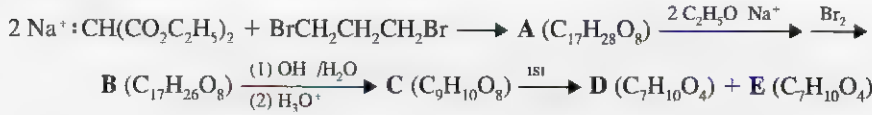
19.29 Siklobütankarboksilik asitin sentezi Altbölüm 19.4'te verilmiştir. Bu sentez 1883 yılında ilk defa William Perkin, Jr. tarafından yapılmıştır ve altı karbon atomlu halkadan daha küçük halkalı bir organik bileşiğin ilk sentezini gösterir. (O za-

manlar bu tür maddelerin çok kararsız olduğu ve sentezlenemeyeceği düşünülürdü.) 1883 yılının başlarında Perkin, asetoasetik esterin 1,3-dibromopropan ile tepkimesi sonucu siklobütan türevini yanlışlıkla oluşturduğunu yayınladı. Perkin'in gerçekleştirdiğini düşündüğü tepkime aşağıda verilmiştir.



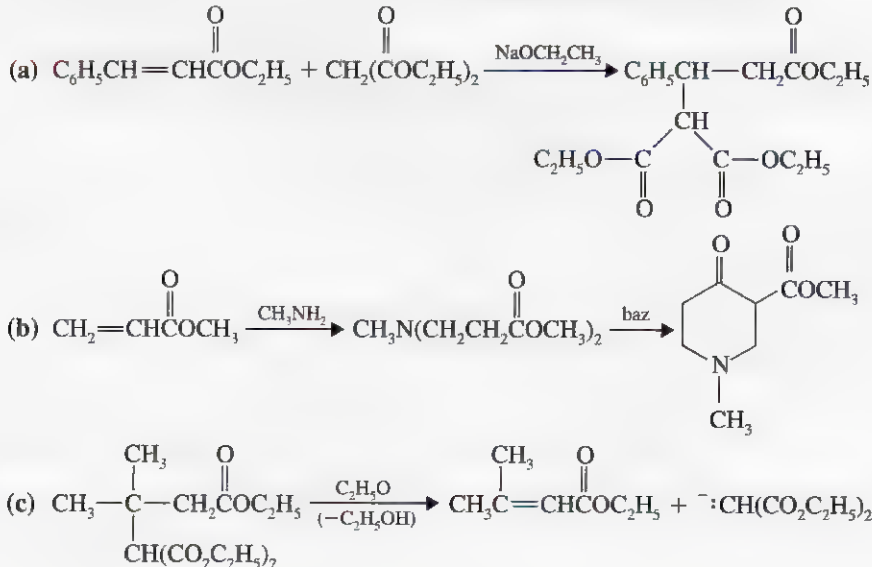
Perkin'in ürününün molekül formülü bundan sonraki tepkimedeki ürünün formülüne uymaktadır. Bu ürünün bazik hidrolizi ve bunu izleyen asitlendirme çok güzel asit kristalleri oluşturmuştur (molekül formülü de düşünüldüğü gibidir). Ancak asit ısıya karşı oldukça karardır ve dekarboksilasyona uğramaz. Perkin daha sonra oluşan esterin ve asidin altı üyeli halka olduğunu bulmuştur (beş karbon atomu ve bir oksijen atomu içeren). Asetoasetik esterden elde edilen enolat iyonundaki yük dağılımını düşünerek Perkin'in sentezlediği ester ve asidin yapısını bulunuz.

- 19.30** (a) 1884 yılında Perkin, siklopropankarboksilik asiti sodyomalonik ester ve 1,2-dibromoetandan başarılı bir sentezle elde etti. Bu sentezde oluşan tepkimeleri yazınız (b) 1885 yılında Perkin beş üyeli **D** ve **E** karboksil bileşiklerini aşağıdaki yolla sentezledi:

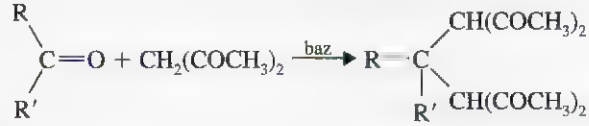


D ve **E** diastereomerlerdir; **D**, enantiyomerlerine ayrılabilir, **E** ise ayrılamaz. **A–E** bileşiklerinin yapıları nasıldır? (c) Perkin on yıl sonra 1,4-dibromobütan sentezledi ve bu bileşiği daha sonra dietilmalonatta etkileştirerek siklopentankarboksilik asiti hazırladı. Oluşan tepkimeleri gösteriniz.

- 19.31** Aşağıdaki ürünleri oluşturan tepkimelerin mekanizmalarını yazınız.

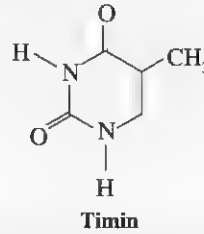


- 19.32** Knoevenagel kondensasyonunda aktif hidrojen bileşikleri β -keto ester veya β -diketondur. Bu kondensasyon tepkimesi bir molekül aldehit veya keton, iki molekül aktif metilen bileşiği kullanılarak yapılır. Örneğin,

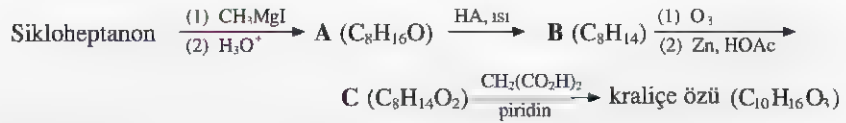


Bu ürünlerin oluşumunu açıklayan mantıklı bir mekanizma öneriniz.

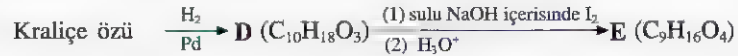
- 19.33** Timin bir heterosiklik bazdır ve DNA'nın yapısında bulunur. (Bölüm girişine bakınız). Etil propanoat ve gerekli bir başka reaktiften başlayarak timini nasıl sentezleyebileceğinizi gösteriniz.



- 19.34** Kraliçe arının salgılamış olduğu sıvı, “kraliçe özü” olarak bilinen önemli bir maddede içerir. Çok az miktarda kraliçe özü işçi arılara aktarıldığında onların yumurtalıklarının gelişmesini önleyerek yeni kraliçelerin oluşmasını engeller. Kraliçe özü $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$ molekül formülüne sahip bir karboksilik asittir ve aşağıdaki yolla sentezlenir.

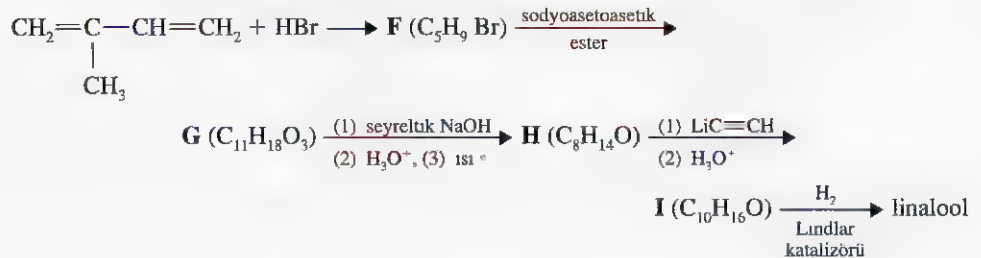


Kraliçe özünün katalitik hidrojenlenmesi sonucu **D** bileşiği oluşur. Bunun sodyum hidroksit içerisindeki iyot ile etkileştirilmesi ve ardından asitlendirilmesiyle dikarboksilik asit **E** oluşur, yani;



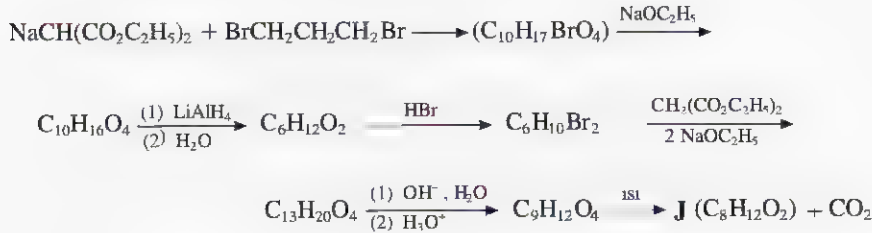
Kraliçe özü ve **A–E** bileşikleri için yapılar öneriniz.

- 19.35** Linalool kokulu bir maddedir ve çok sayıda değişik tür bitkiden izole edilebilir, formülü 3,7-dimetil-1,6-oktadien-3-ol'dür. Linalool parfüm yapımında kullanılır ve aşağıdaki yolla sentezlenebilir.

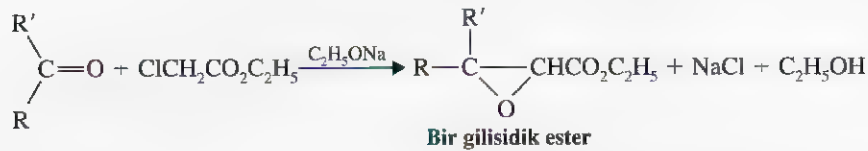


Oluşan tepkimeleri gösteriniz. (*İpucu: F bileşiği ilk basamakta oluşabilecek ürünler içinde daha kararlı olan izomerdir.*)

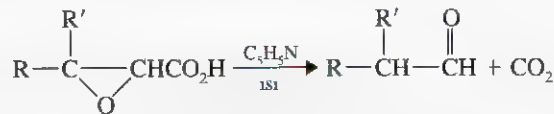
19.36 J bileşiği, iki tane dört üyeli halkası olan bir bileşiktir ve aşağıdaki yolla sentezlenmiştir. İçerilen basamakları gösteriniz.



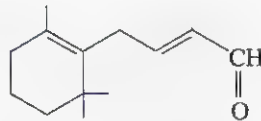
19.37 Bir aldehit veya bir keton, etil α -kloroasetat ile sodyum etoksit varlığında kondenseştiğinde, ürün α,β -epoksi esterdir ve *glisidik ester* olarak adlandırılır. Bu sentez Darzen kondensasyonu olarak bilinir.



(a) Darzen kondensasyonu için uygun bir mekanizma yazınız. (b) Epoksi esterin hidrolizi sonucu epoksi asit oluşur, daha sonra piridin ile ısıtıldığında bir aldehit verir. Burada ne olmaktadır?

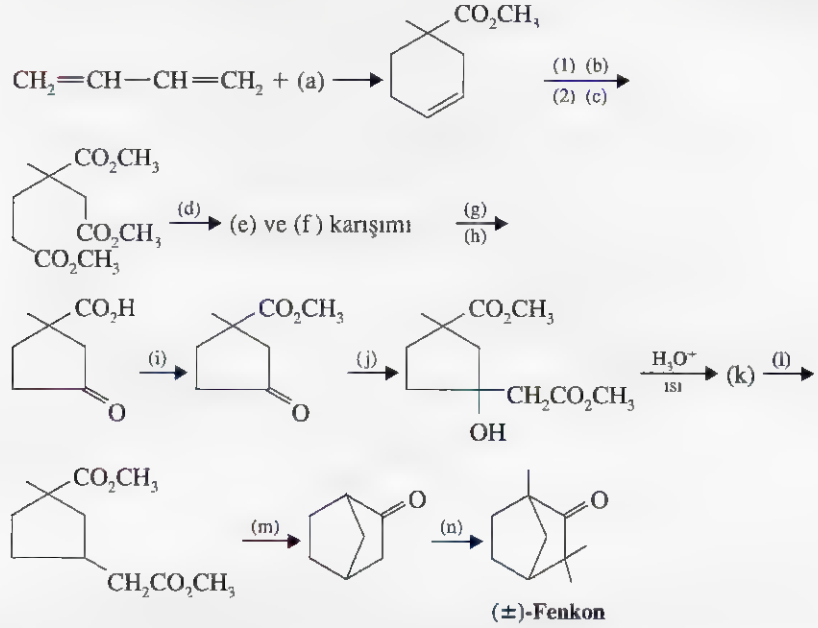


(c) β -iyononla başlayarak (Problem 17.13) aşağıdaki aldehiti nasıl sentezleyebileceğini gösteriniz. (Bu aldehit A vitamininin endüstriyel sentezinde bir ara üründür.)

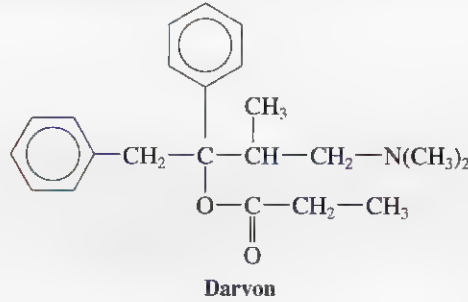


19.38 Perkin kondensasyonu bir aldol türü kondensasyondur. Bu tepkimede bir aromatik aldehit (ArCHO) bir karboksilik anhidritle ($(\text{RCH}_2\text{CO})_2\text{O}$) tepkimeye girer ve bir α,β -doymamış asit ($\text{ArCH}=\text{CRCO}_2\text{H}$) verir. Katalizör olarak karboksilik asidin potasyum tuzu ($\text{RCH}_2\text{CO}_2\text{K}$) kullanılır. (a) Benzaldehit, propiyonik anhidrit ile potasyum propanoat varlığında tepkimeye girdiğinde oluşan Perkin kondensasyonunu gösteriniz. (b) *p*-Klorosinamik asidi ($p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$) Perkin kondensasyon tepkimesiyle nasıl elde edersiniz?

- 19.39** (+)-Fenkon bir terpenoitir ve rezene (padişah otu) yağından izole edilir. (\pm)Fenkon aşağıdaki yolla sentezlenmiştir. Yazılmayan ara ürün ve reaktifleri yazınız.



- 19.40** Aşağıda formülü verilen ağır kesici madde olan Darvonun sentezini etil fenil ketondan çıkarak tasarlayınız.

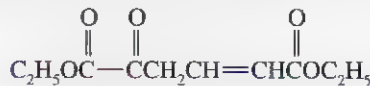


- 19.41** Asetilasetonun (2,4-pentandion) aşağıda verilen farklı çözeltiler içerisindeki enol miktarlarının değişimini açıklayınız.

Çözücü	% Enol
H ₂ O	15
CH ₃ CN	58
C ₆ H ₁₄	92
gaz fazı	92

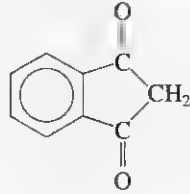
- 19.42** Dietil süksinata Dieckmann kondensasyonu uygulandığında elde edilen ürünün molekül formülü C₁₂H₁₆O₆'dır. Bu bileşiğin yapısını bulunuz.

- 19.43** Etil krotonat, CH₃CH=CHCOOC₂H₅, dietil oksalatla, C₂H₅OOCCOOC₂H₅, tepkimeye girdiğinde Claisen türü bir kondensasyon ürünü verir.

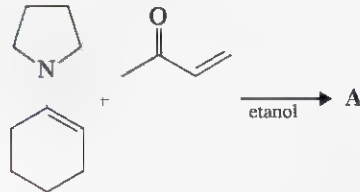


Bu bileşiğin oluşmasını gösteren ayrıntılı mekanizmayı yazınız.

19.44 Aşağıdaki diketonun bir kondensasyon tepkimesiyle nasıl elde edileceğini gösteriniz.



***19.45 (a)** Oldukça simetrik yapıda olan **A** bileşiğinin yapısını bulunuz.



Aşağıda **A** bileşiği için seçilmiş spektrum verileri verilmiştir.

MS (m/z): 220 (M⁺)

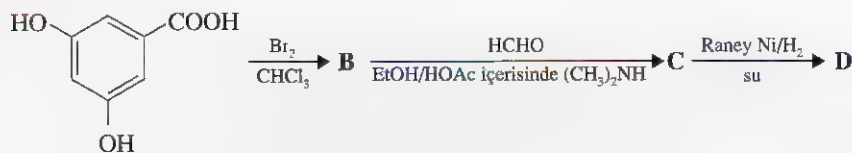
İR (cm⁻¹): 2930, 2860, 1715

¹H NMR (δ): 1,25 (ç); 1,29 (ç); 1,76 (ç); 1,77 (ç); 2,14 (b) ve 2,22 (ü) (sırasıyla, integral oranları 2 : 1 : 2 : 1 : 2 : 2)

¹³C NMR (δ): 23 (CH₂), 26 (CH₂), 27 (CH₂), 29 (C), 39 (CH), 41 (CH₂), 46 (CH₂) 208 (C)

(b) **A** bileşiğinin oluşumunu açıklayan bir mekanizma yazınız?

***19.46** Aşağıda verilen tepkimede meydana gelen **B**, **C** ve **D** maddelerinin yapılarını yazınız.



B'nin spektrum verileri:

MS (m/z): 314, 312, 310 (bağıl bolluk 1 : 2 : 1)

¹H NMR (δ): D₂O ile etkileştirildikten sonra, yalnızca 6,80 (b)

C için veriler:

MS (m/z): 371, 369, 367 (bağıl bolluk 1 : 2 : 1)

¹H NMR (δ): 2,48 (b) ve 4,99 (b); alan oranı 3 : 1; D₂O ile etkileştirildikten sonra 5,5 ve 11'deki geniş birliler yok oldu.

D nin verileri:

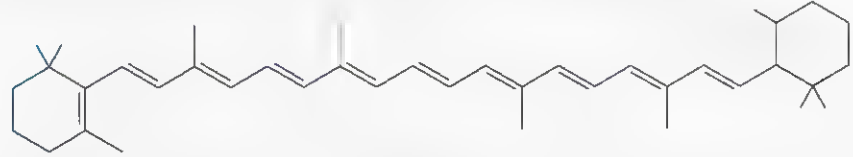
MS (m/z): 369 (M⁺ - CH₃) [tris(trimetilsilil) türevleriyle çalışıldığında]

¹H NMR (δ): 2,16 (b) ve 7,18 (b); alan oranları 3 : 2; D₂O ile etkileştirildikten sonra 5,4 ve 11'deki geniş birliler kayboldu.

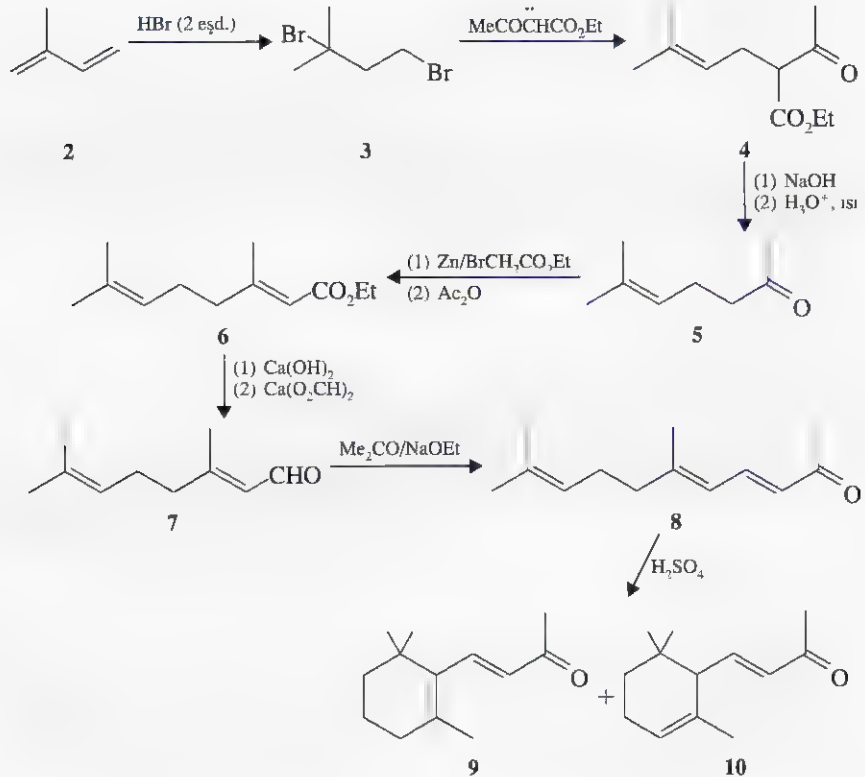
**ÖĞRENME GRUBU
PROBLEMLERİ**

β -Karoten, Likopodin ve Dehidroabeitik Asit

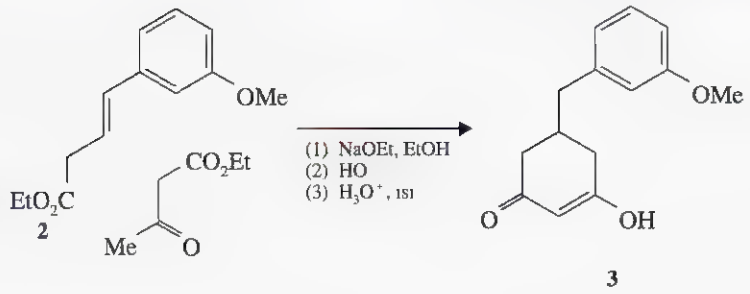
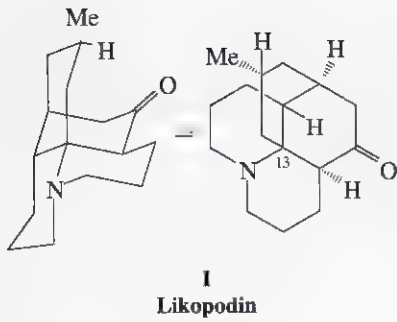
1. β -Karoten oldukça konjuge bir hidrokarbondur ve rengi portakal kırmızıdır. Biyosentezleri izopren üzerinden geçerek gerçekleşir. Balkabağında ve birçok doğal bileşikte bulunur. β -Karotenin sentezinden biri 20. yüzyılın sonunda Ipatiew (*Ber.* **1901**, 34, 594) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu sentezin ilk basamağı, bilinen ve yaygın olarak kullanılan tepkimeleri içerir. 6 ve 7 bileşikleri arasındakiler hariç diğer bütün basamaklardaki tepkimelerin mekanizmalarını yazınız.



β -karoten



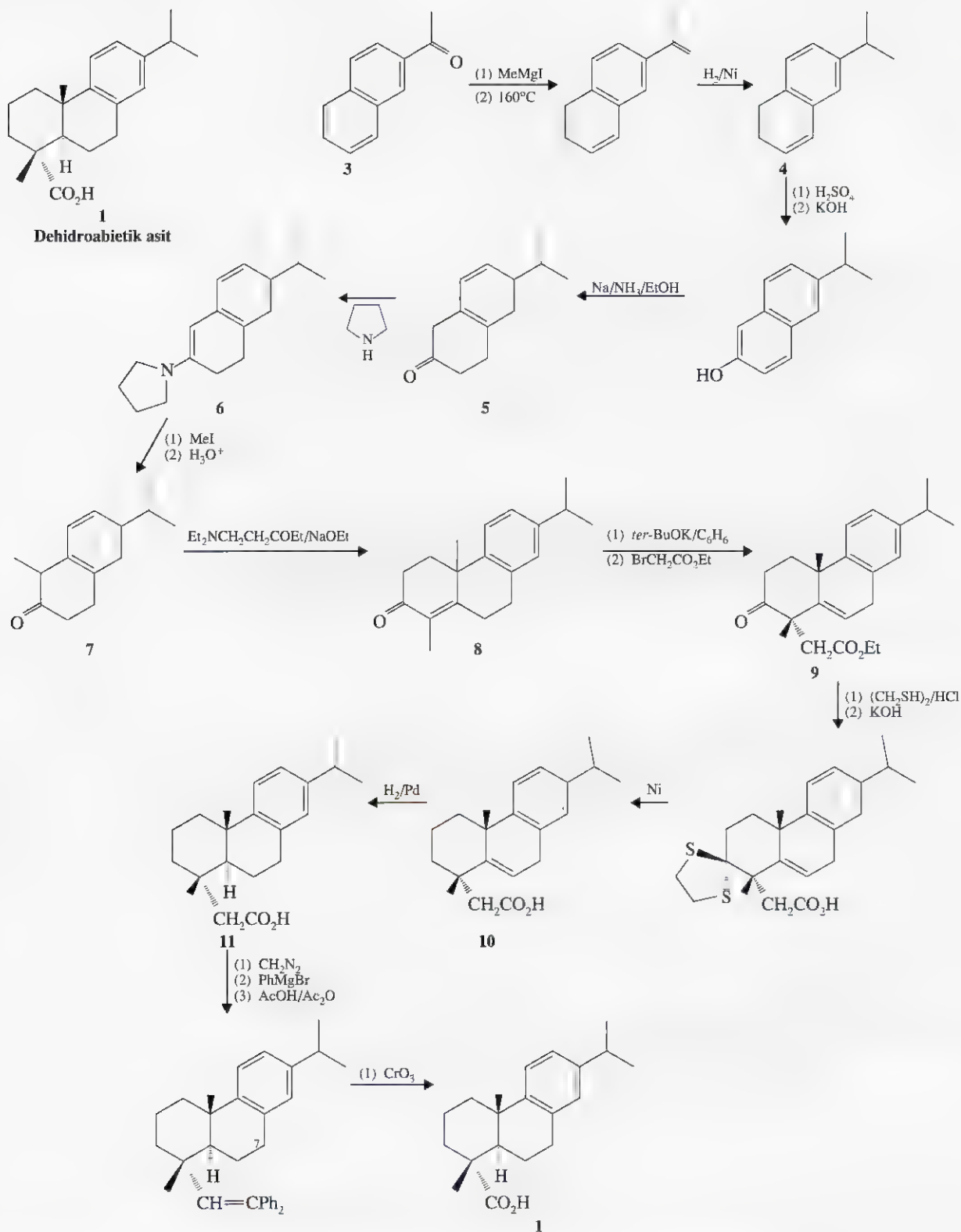
2. Likopodin doğal olarak oluşan bir amindir ve alkaloitler denilen doğal ürünler sınıfındandır. Bu maddenin sentezi günümüzde meşhur bir sentetik organik kimyacı olana Gilbert Stork (Columbia Üniversitesi) tarafından (*J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1647-1648) gerçekleştirilmiştir. 2 nolu madde, etil asetoasetat ile etoksit iyonları varlığında tepkimeye girdiğinde meydana gelen bütün basamakların mekanizmasını tüm ayrıntılarıyla yazınız. Mekanizmanın en önemli basamağı alkenin (2) baz kataliz izomerleşmesi (konjuge enolat üzerinden) ve karşılık gelen α,β -doymamış esteri oluşturmaktır.



3. Dehidroabietik asit doğal bir maddedir ve *Pinus palustris*'ten izole edilmiştir. Yapı olarak abiyetik asite benzer ve reçineden elde edilir. Dehidroabietik asitin sentezi Gilbert Stork tarafından (*J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 284-292) yapılmıştır. Stork, bu sentezle çalışırken meşhur enamin tepkimesini bulmuştur.

(a) 5'ten 7'ye kadar bütün tepkimelerin ayrıntılı mekanizmalarını yazınız (bkz. s. 927).

(b) Stork sentezine göre yapılan dehidroabietik asit sentezinin ayrıntılı mekanizmasını (7 nolu bileşikten 9 nolu bileşiğe kadar olan) yazınız (sayfa 922'de görülmektedir). Mekanizmanın başlıca basamağı olarak reaktantlardan birinin 1-penten-3-ona dönüşmesini içeren mekanizmayı gösteriniz. 7'den 8'in sentezindeki işlemin adını yazınız.



Yapılar I. Fleming'den (*Selected Organic Syntheses*; Wiley: New York, 1973; s. 76) alınmıştır.

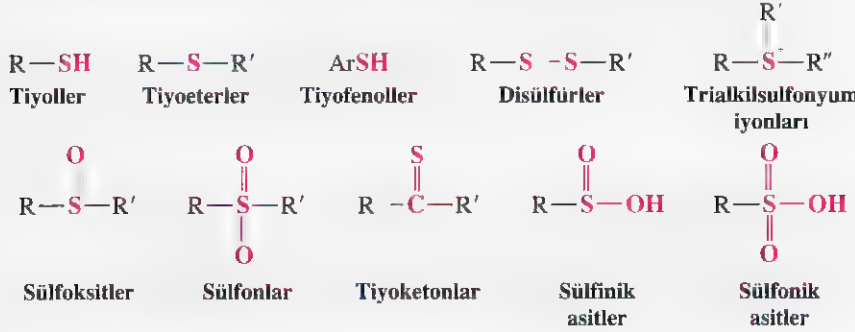
Tiyoller, Kükürt Yilürler ve Disülfürler



Sistin

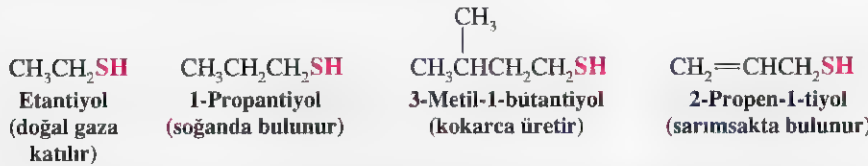
Kükürt, periyodik çizelgede 6. grupta bulunan oksijenin hemen altındadır. Beklediğimiz gibi, önceki bölümlerde gördüğümüz oksijen bileşiklerinin kükürt karşılıkları olan bileşikler vardır.

Organokükürt bileşiklerinin bazı önemli örnekleri aşağıda verilmiştir.



Bir alkolün kükürt karşılığı *tiyol* veya *merkaptan* olarak adlandırılır. Merkaptan adı “civa yakalayan” anlamındaki *mercurium captans* latince deyiminden gelir. Merkaptanlar civa iyonları ve diğer ağır metal iyonlarıyla çökelek oluşturmak üzere tepkimeye girerler. Biritsh Anti-Lewisite (BAL) olarak bilinen CH_2CHCH_2OH bileşiği savaş gazı olarak kullanılan zehirli arsenik bileşikleri için bir panzehir olarak geliştirildi. Biritsh-Anti-Lewisite civa zehirlenmesi için etkili bir panzehir olarak da bilinir.

Aşağıda bazı basit tiyoller gösterilmiştir.



Kükürt bileşikleri ve düşük molekül kütleli tiyoller genellikle hoş gitmeyen kokuları ile tanınırlar. Hidrojen sülfür (H_2S) kullanılan bir kimya laboratuvarının yanından geçtiğimizde hissettiğimiz, çürük yumurta kokusunu andıran bir kokudur. Diğer bir kükürt bileşiği olan 3-metil-1-bütantiyol ise kokarcanın bir savunma silahı olarak kullandığı sıvının pis kokulu bir bileşenidir. 1-Propantiyol taze kesilmiş soğandan yayılır ve allil merkaptan ise sarımsaktaki kötü kokudan sorumlu bileşiklerden biridir.

Benzer kükürt ve oksijen bileşiklerinin kokuları bir tarafa, kimyasal özellikleri de farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar geniş ölçüde kükürt bileşiklerinin aşağıdaki özelliklerinden kaynaklanır.

1. Kükürt atomu oksijen atomundan daha büyüktür ve daha fazla polarize olabilir. Bu yüzden kükürt bileşikleri daha güçlü nükleofillerdir ve yapılarında —SH içeren bileşikler oksijen benzerlerinden daha asidiktirler. Örneğin etantiyolat iyonu ($\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{S}}^-$) karbon atomları ile olan tepkimelerinde etoksit iyonundan ($\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{O}}^-$) çok daha güçlü bir nükleofildir. Diğer taraftan etanol, etantiyolden daha zayıf asit olduğundan etoksit iyonu iki konjuge bazın en kuvvetlisidir.
2. Tiyollerdeki S—H bağının bağ ayrışma enerjisi (330 kJ mol^{-1}) alkollerdeki O—H bağının bağ ayrışma enerjisinden (420 kJ mol^{-1}) daha azdır. S—H bağları zayıf olduğu için tiyoller, ılımlı yükseltgenme reaktifleriyle tepkimeye girdiklerinde yükseltgemeli kenetlenme tepkimeleri verirler. Tepkime ürünü bir disülfürdür.

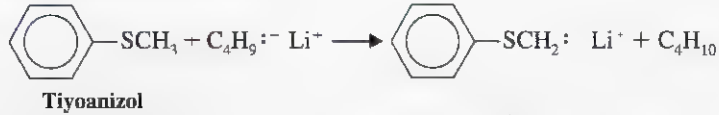


Bir tiyol

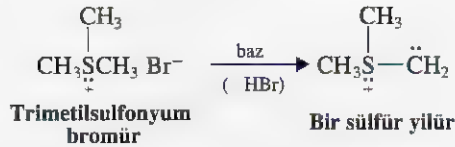
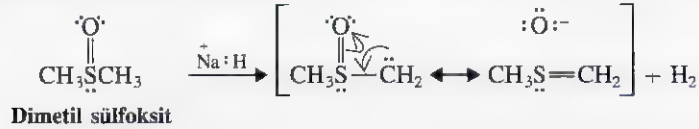
Bir disülfür

Alkoller ise benzer tepkimeleri vermezler. Alkoller yükseltgen reaktiflerle etkileştiğinde yükseltgenme kuvvetli O—H bağından çok, daha zayıf olan C—H bağında ($\sim 360 \text{ kJ mol}^{-1}$) meydana gelir.

3. Kükürt atomları daha kolay bir şekilde polarize olduğundan komşu bir atomdaki negatif yükü kararlı kılarlar: Bunun anlamı şudur: Alkiltiyo grubuna bitişik karbon atomlarındaki hidrojen atomları, bir alkoksi grubuna bitişik karbon atomlarındaki hidrojen atomlarından çok daha asidiktir. Örneğin tiyoanizol, bütillityum ile aşağıdaki şekilde tepkimeye girer.



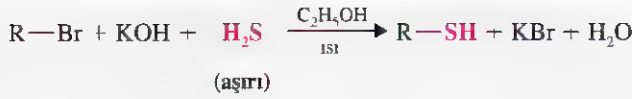
Anizol ise benzer tepkimeyi vermez. Sülfoksitlerin >S=O grubu ve sülfonyum iyonlarının pozitif kükürdü komşu bir atomdaki negatif yükün dağılmasında (delokalize olmasında) daha etkilidir.



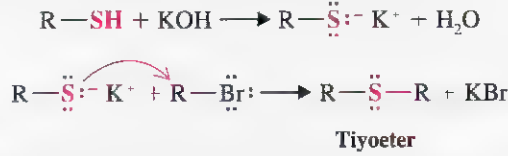
Yukarıdaki tepkimelerde oluşan anyonlar sentetik amaçlı kullanılırlar. Örneğin bunlar epoksitlerin sentezinde kullanılabilirler (bkz. Altbölüm C.3.)

C.1 TIYOLLERİN ELDE EDİLMESİ

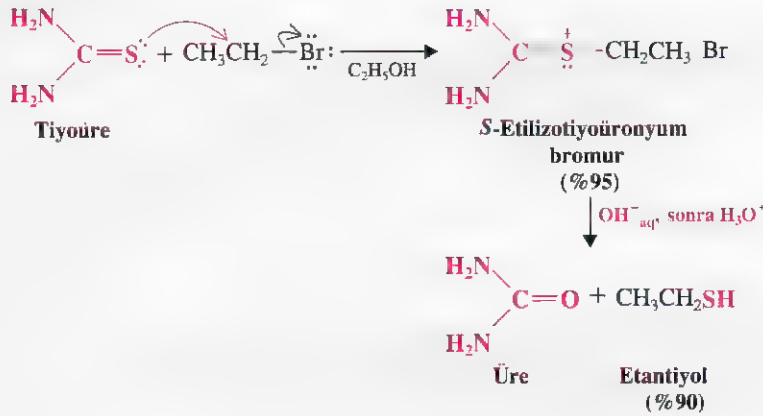
Alkil bromür ve iyodürler tiyolleri oluşturmak üzere potasyum hidrojen sülfür ile tepkimeye girerler. (Potasyum hidrojen sülfür, potasyum hidroksitin bir alkollü çözeltisi içerisinde H_2S gazı geçirilerek elde edilebilir.)



Oluşan tiyoller yeteri kadar asidiktirler ve potasyum hidroksit içerisinde tiyolat iyonunu oluştururlar. Eğer bir tepkimede H_2S 'nin aşırısı kullanılmazsa tepkimenin ana ürünü tiyoeter olacaktır. Tiyoeeter aşağıdaki tepkimelerle elde edilir.



Alkil halojenürler aynı zamanda tiyoüreye tepkimeye girerek (kararlı) S-alkilizotiyoyüronyum tuzlarını oluştururlar. Meydana gelen bu bileşikler tiyollerin elde edilmesinde kullanılabilirler.



C.2 TIYOLLERİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Tiyoller çok zayıf hidrojen bağları oluştururlar; tiyollerin hidrojen bağları alkollerin hidrojen bağları kadar kuvvetli değildir. Bu nedenle düşük molekül kütleli tiyoller, benzer molekül kütleli alkollere göre daha düşük kaynama noktasına sahiptirler. Örneğin etantiyol, etanole göre 40°C 'dan daha fazla düşük sıcaklıkta kaynar (78°C 'a karşılık 37°C). Tiyol molekülleri arasındaki hidrojen bağlarının daha zayıf oluşunun kanıtı etantiyol ve onun izomeri olan dimetil sülfürün kaynama noktaları karşılaştırıldığı zaman ortaya çıkar:



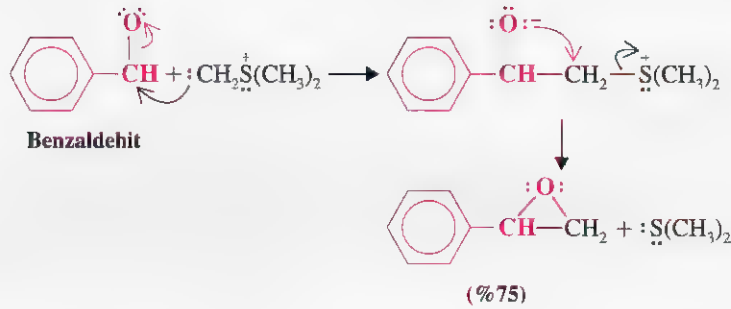
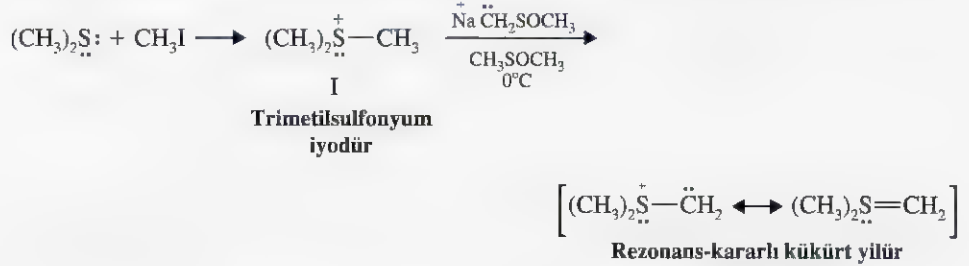
Bazı tiyollerin fiziksel özellikleri Çizelge C.1'de verilmiştir.

Çizelge C.1 Tiyollerin Fiziksel Özellikleri

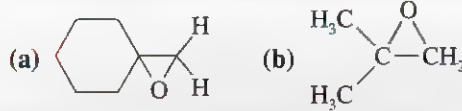
Bileşik	Yapı	en ($^\circ\text{C}$)	kn ($^\circ\text{C}$)
Metantiyol	CH_3SH	-123	6
Etantiyol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$	-144	37
1-Propantiyol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	-113	67
2-Propantiyol	$(\text{CH}_3)_2\text{CHSH}$	-131	58
1-Bütantiyol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{SH}$	-116	98

C.3 KÜKÜRT YILÜRLERİN ALDEHİT VE KETONLARA KATILMASI

Kükürt yilürler, bir nükleofil olarak aldehit ve ketonların karbonil karbonuyla da tepkimeye girerler. Oluşan betain genellikle bir alkenden çok bir epoksit oluşturmak üzere bozunur.

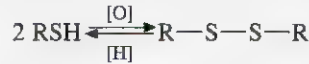


Problem C.1 ➤ Kükürt yilürleri kullanarak aşağıdaki bileşikleri nasıl elde edersiniz?

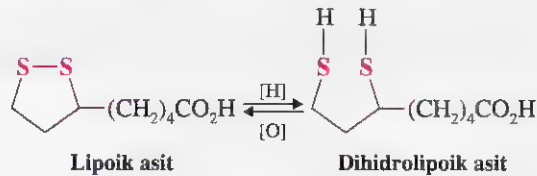


C.4 BİYOKİMYADA TİYOLLER VE DİSÜLFÜRLER

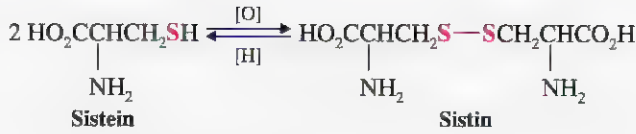
Tiyoller ve disülfürler canlı hücrelerde önemli olan bileşiklerdir ve birçok biyolojik yükseltgenme indirgenme tepkimelerinde birbirlerine dönüşürler.



Örneğin *lipoik asit* biyolojik yükseltgenmede önemli bir kofaktördür, ve yükseltgenme-indirgenme tepkimesine uğrar.



Amino asitlerden *sistein* ve *sistin* benzer yolla birbirine dönüşürler.



Bölüm 24'te göreceğimiz gibi sistin birimlerinin disülfür bağlantıları, protein moleküllerinin toplam şekillerinin belirlenmesinde önemlidir.

Aşağıdaki tepkimelerdeki ürünlerin yapılarını yazınız.

◀ **Problem C.2**

- (a) Benzil bromür + tiyoüre \longrightarrow
 (b) (a)'nın ürünü + $\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$ daha sonra $\text{H}_3\text{O}^+ \longrightarrow$
 (c) (b)'nin ürünü + $\text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow$
 (d) (b)'nin ürünü + $\text{NaOH} \longrightarrow$
 (e) (d)'nin ürünü + benzil bromür \longrightarrow

Allil disülfür $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{S}-\text{SCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, sarımsak yağının önemli bir bileşenidir. Allil bromürden başlayarak allil disülfürün sentezini yazınız.

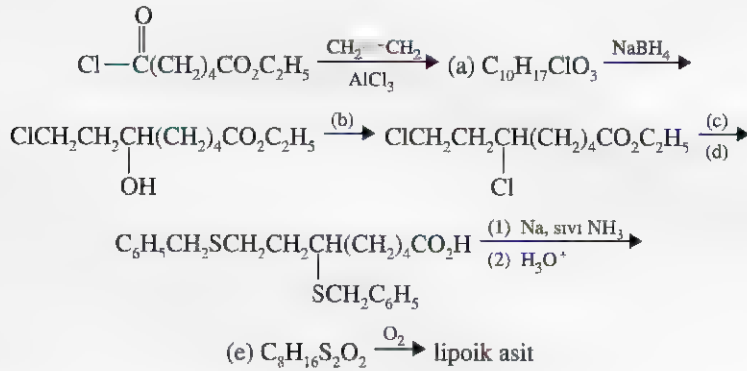
◀ **Problem C.3**

Allil alkolden başlayarak BAL, $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{OH}$, sentezini tasarlayınız.

◀ **Problem C.4**

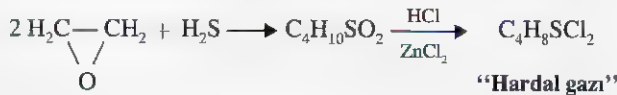
Lipoik asidin sentezi (henüz verilen yapısına bakınız) aşağıda gösterilmiştir. Yazılmayan reaktifleri ve ara ürünleri yazınız.

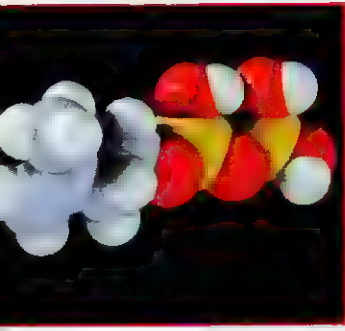
◀ **Problem C.5**



◀ **Problem C.6**

I. Dünya Savaşında birçok kimyasal madde savaş gazı olarak kullanılmıştır. Bunlardan biri de güçlü bir kabartıcı etkiye sahip "hardal gazı"dır. (Hardal gazının ismi hardal bitkisinin kokusuna benzer kokusundan gelir. Bu madde gaz değildir, yüksek kaynama noktalı sıvıdır ve küçük damlacıkların bir sisi olarak dağılır.) Hardal gazı aşağıdaki yolla oksirandan sentezlenebilir. Oluşan tepkimeleri gösteriniz.





3-Metil-3-bütenil pirofosfat

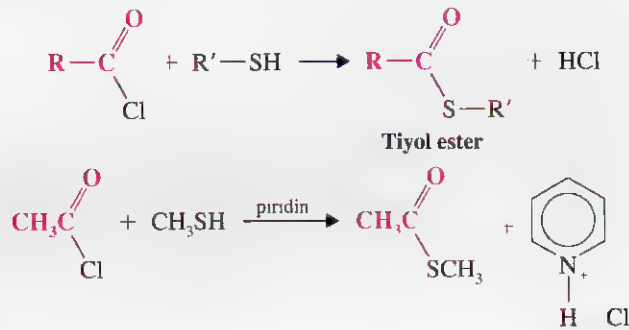
Özel Konu



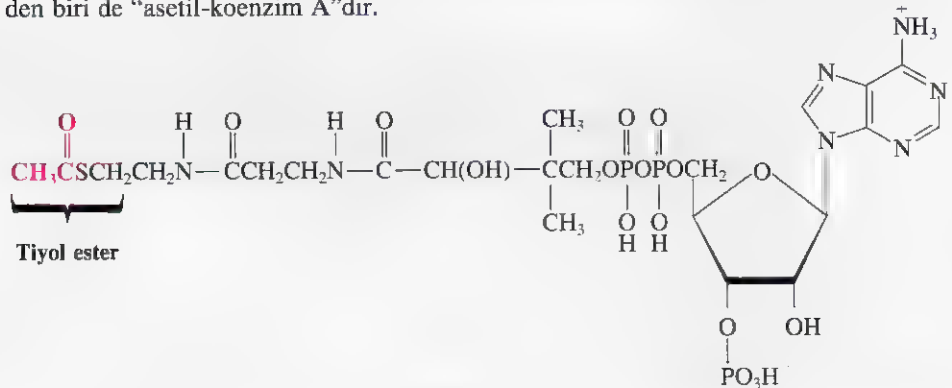
Tiyol Esterleri ve Lipit Biyosentezi

D.1 TIYOL ESTERLERİ

Tiyol esterleri tiyol ve açıl klorürlerin tepkimelerinden elde edilebilirler.

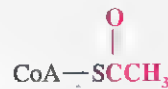


Tiyol esterler, laboratuvar sentezlerinde sıkça kullanılmamasına rağmen canlı hücrelerde oluşan sentezlerde büyük öneme sahiptirler. Biyokimyada önemli tiyol esterlerden biri de “asetil-koenzim A”dır.



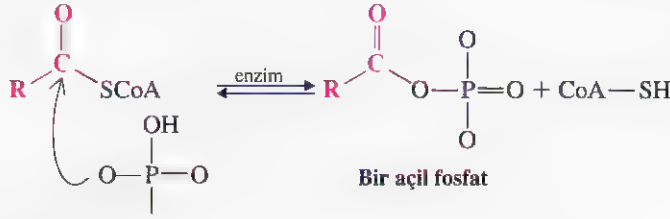
Asetil-koenzim A

Bu karmaşık yapıda, zincirin başlangıcında tiyol esterler bulunur. Bu nedenle asetil-koenzim A için yaygın olarak aşağıdaki kısaltma kullanılır:



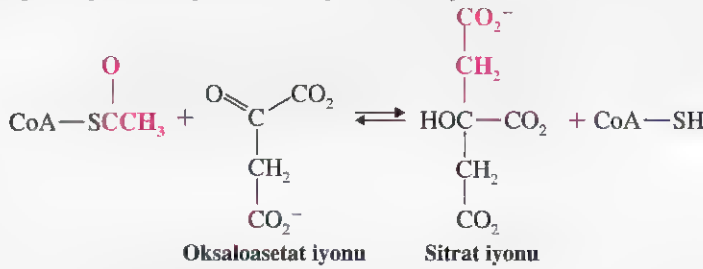
ve koenzim A kendi başına CoA—SH olarak kısaltılır.

Bazı kimyasal tepkimelerde *açıl-koenzim A açılleme reaktifi* olarak hareket eder; tiyo esterlerin açıl karbonuna nükleofilik atağın olduğu bir tepkimede bir açıl grubunu bir başka nükleofile aktarır. Örneğin,



Bu tepkime *fosfotransasetilaz* enzimi tarafından katalizlenir.

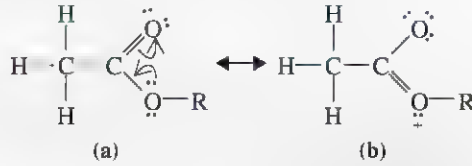
Asetil-koenzim A'nın asetil grubunun α hidrojenleri önemli ölçüde asidiktir. Bunun sonucu olarak asetil-koenzim A aynı zamanda bir nükleofilik *alkilleme reaktifi* olarak da davranır. Örneğin asetil koenzim A, oksaloasetat iyonuyla aldol katılma tepkimesine benzer bir tepkimeyle etkileşerek sitrat iyonunu oluşturur.



Bu tepkime sitrik asit metabolik çevrimine C_2 birimlerinin girmesinin başlangıcıdır ve aynı adlı bileşikler oluşturur.

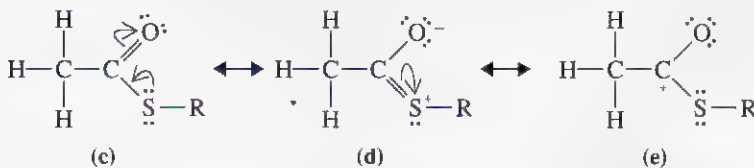
Hemen şu soru aklımıza gelebilir: “Tabiatta niçin tiyo esterlerinin kullanımı bu kadar yaygındır?” Veya normal esterlere göre tiyo esterler hücrelerde ne tür avantajlar sağlar? Bu soruları cevaplarırken üç etkeni göz önüne almamız gerekir.

1. Aşağıdaki tepkimede (b) türü rezonans yapısı herhangi bir esteri kararlı kılar ve karbonil grubuna nükleofilik atağa karşı önleyici etki yapar.



Bu yapı daha önemli bir katkı sağlar.

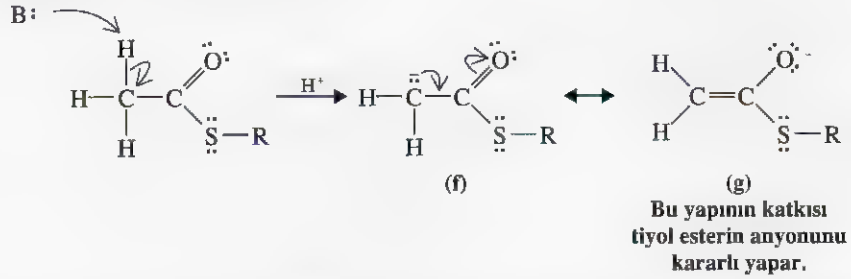
Bunun aksine tiyo esterler benzer rezonans katkısıyla aynı ölçüde kararlı olamazlar. Çünkü aşağıdaki yapılardan biri olan (d) yapısının var olması için kükürdün $3p$ orbitali ile karbonun $2p$ orbitali arasında örtüşme gerekir. Bu örtüşme etkili değildir. Bu nedenle (d)'nin rezonans kararlılığı etkili değildir. (e) Yapısının gerçek yapıya katkısı daha fazladır. Bu bakımdan tiyo esterler nükleofilik atağa daha açıktır.



Bu yapının önemli bir katkısı yoktur.

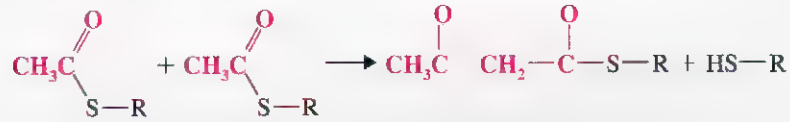
Bu yapı, karbonil karbon atomunu nükleofilik atağa duyarlı yapar.

2. Benzer (g) yapısının rezonans katkısı, tiyo esterlerin α hidrojenlerini normal esterlerden daha asidik yapar.



3. Tiyo esterlerin karbon-kükürt bağları normal esterlerin karbon-oksijen bağlarından daha zayıftır; SR, OR'den daha iyi ayrılan gruptur.

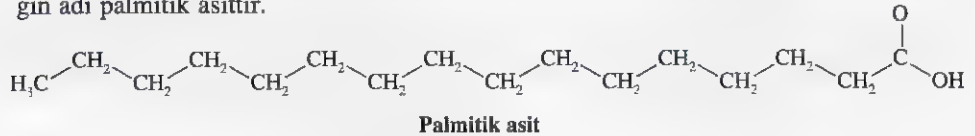
1 ve 3 etkenleri tiyo esterleri *açılma reaktifi* olarak daha etkili yapar; ikinci etken, daha etkili nükleofilik *alkilleme reaktifi* olmalarını sağlar. Bu bakımdan aşağıdaki gibi benzer tepkimeleri gördüğümüzde şaşırılmamalıyız.



Bu tepkimede tiyo esterlerin bir molü *açılma reaktifi* olarak ve ikincisi *akilleme reaktifi* olarak davranır (Altbölüm D.2).

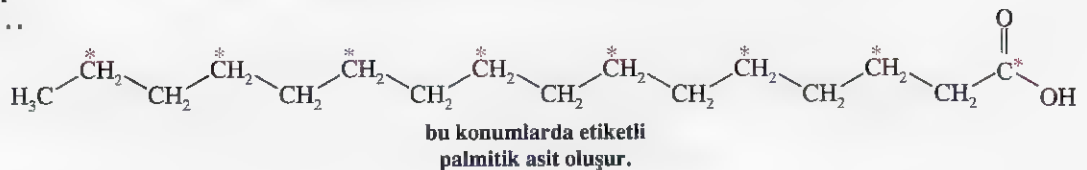
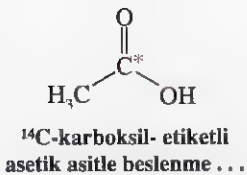
D.2 YAĞ ASİTLERİNİN BİYOSENTEZİ

Hücre duvarları, katı yağlar ve sıvı yağlar, uzun zincirli karboksilik asit esterlerini (genellikle C_{14} , C_{16} ve C_{18}) içerirler ve bunlar yağ asitleri olarak adlandırılırlar. Yağ asitleri lipitlerdir, biyomoleküllerin hidrofobik ailesini oluştururlar ve bunlar Bölüm 23'te anlatılacaktır. Yağ asitlerine örnek olarak heksadekanoik asiti verebiliriz. Bu asidin yaygın adı palmitik asittir.

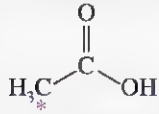


Doğal olarak oluşan yağ asitlerinin çoğunluğu çift sayıda karbon atomlarından oluşmuştur, bu da asitlerin iki karbonlu birimlerden oluştuğunu göstermektedir. 1893 yıllarında bu birimlerin asetat (CH_3COO^-) olabileceği ifade edilmiştir. Seneler sonra, radyoaktif olarak etkilenmiş bileşikler kullanılmaya başlandığında bu varsayım da kanıtlanmıştır.

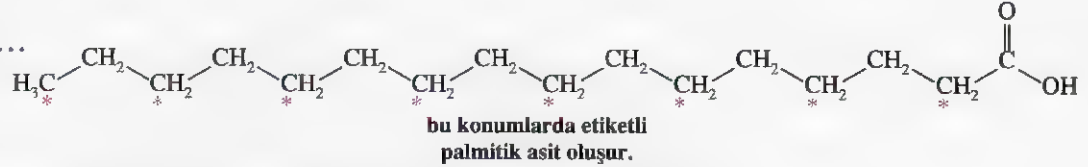
Bir organizma, karboksil grubundaki karbonu karbon-14 izotopuyla etiketli asetik asitle beslendiğinde, sentezlenen yağ asitleri, karboksil karbon atomuyla başlayan ve bir atlayarak etiketlenmiş karbon atomları içerir.



Buna karşılık metil karbon atomu etiketli asetik asitle beslenmede ise farklı fakat yine bir atlayarak etiketli karbon atomları grubu içeren bir yağ asidi oluşur.

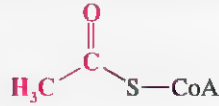


**¹⁴C-metil-etiketli
asetik asitle beslenme . . .**

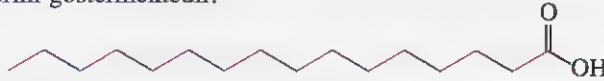


**bu konumlarda etiketli
palmitik asit oluşur.**

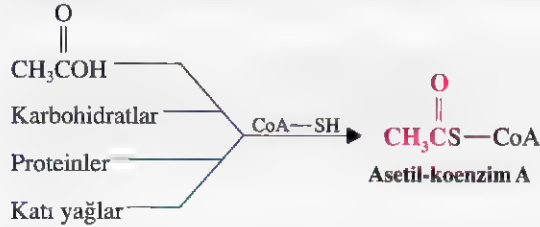
Günümüzde yağ asitlerinin biyosentezinin asetil koenzim A ile başladığı bilinmektedir.



Aşağıdaki bağ-çizgi formülü, asetil-koenzim A'dan palmitik asite giren ikili karbon birimlerinin yerlerini göstermektedir.



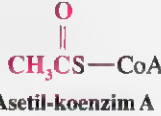
Asetil-koenzim A'nın asetil kısmı asetik asitten hücre içerisinde sentezlenebilir; aynı zamanda karbohidratlardan, proteinlerden ve yağlardan da sentezlenebilir.



Karbohidratlar

Proteinler

Katı yağlar

 CoA-SH 

Asetil-koenzim A

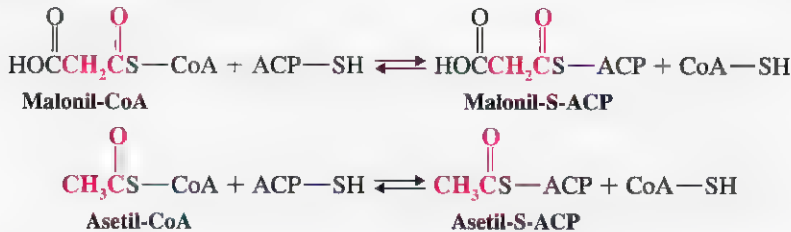
Asetil koenzim A'nın metil gurubu tiyol esterinin bir kısmı olduğundan kondensleşme tepkimelerine karşı etkindir (Altbölüm D.1), doğa onu tekrar *malonik koenzim A* ya dönüştürerek etkinleştirir.



Asetil-CoA

Malonil-CoA

Yağ asitlerinin sentezinde sonraki basamak, malonil-koenzim A ve asetil-koenzim A'nın açıl gruplarının *açıl taşıyıcı protein* veya ACP — SH denilen bir koenzimin tiyol gruplarına aktarılmasını içerir.



Malonil-CoA

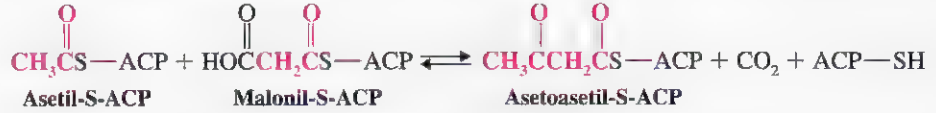
Matonil-S-ACP
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ | \\ \text{CH}_3\text{CS}-\text{CoA} \end{array}$$

Asetil-CoA

Asetil-S-ACP

* Bu basamak aynı zamanda 1 mol adenosin trifosfat (Alt bölüm 22.1B) ve karbon dioksiti transfer eden bir enzim gerektirir.

Asetil-S-ACP ve malonil-S-ACP daha sonra kendi aralarında kondenseleşerek asetoasetil-S-ACP oluştururlar.



Bu tepkime kaybedilen CO₂ molekülü asetil-CoA karboksilaz tepkimesinde malonil-CoA'ya katılan moleküldür.

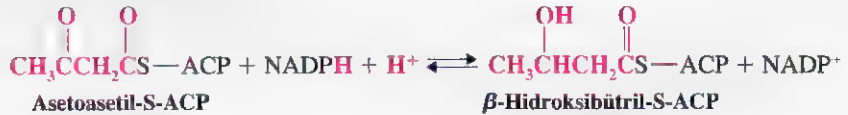
Bu önemli tepkime daha önce gördüğümüz (Alt bölüm 19.4) malonik ester sentezi ne oldukça benzer. Örnek olarak asetoasetil-S-ACP'nin daha ekonomik sentezinin 2 mol asetil-S-ACP'nin basit kondenseleşmesi olduğunu düşünebiliriz.



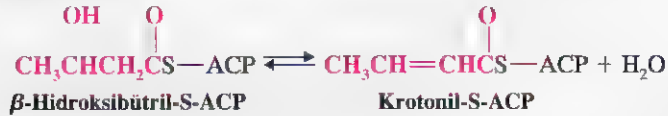
Bu tepkimeyle ilgili çalışmalar, tepkimenin oldukça *endotermik* olduğunu göstermiştir ve dengenin yönü büyük ölçüde sol tarafa yönelmektedir. Bunun aksine asetil-S-ACP ve malonil-S-ACP'nin kondenseleşmesi oldukça *eksotermiktir* ve dengenin yönü büyük ölçüde sağdır. Malonil-S-ACP kullanılarak yapılan kondenseleşmede *oldukça kararlı bir ürün olan karbon dioksit meydana gelir*. Bu sonuç termodinamik olarak da yeğlenir. Bu bakımdan malonil grubunun dekarboksilasyonu, kondensasyona termodinamik yardım sağlar.

Yağ asidinin sentezinde sonraki üç basamak asetoasetil-S-ACP'nin asetoasetil grubunu bütiril (bütanoil) grubuna dönüştürür. Bu basamaklar (1) keto grubunun indirgenmesini (indirgeyici reaktif olarak NADPH* kullanılır), (2) alkollerin dehidrasyonunu ve, (3) ikili bağın indirgenmesini (tekrar NADPH kullanılır) içerir.

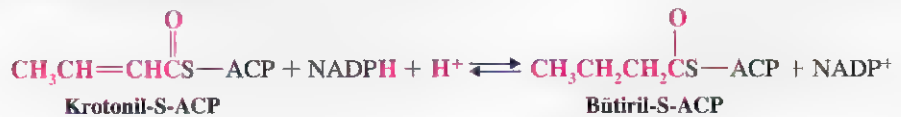
Keto Grubunun İndirgenmesi



Alkolün Dehidrasyonu



İkili Bağın İndirgenmesi

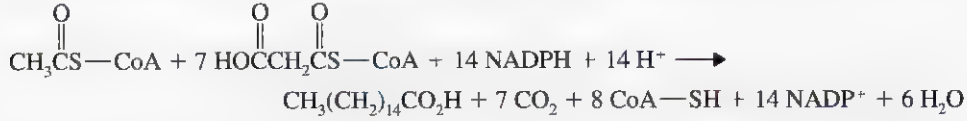


Bu basamaklar bir yağ asidi sentezinin bir çevrimini tamamlar. Tam sonuç iki asetat biriminin, bütinil-S-ACP'nin dört karbonlu bütirat birimine dönüşümüdür.

* NADPH *nikotinamid adenin dinükleotit fosfatı* (indirgenmiş şekli). Yapısı ve fonksiyonu NADH'ye çok benzeyen bir koenzimdir (bkz. Bölüm 12 girişi ve Alt bölüm 14.10).

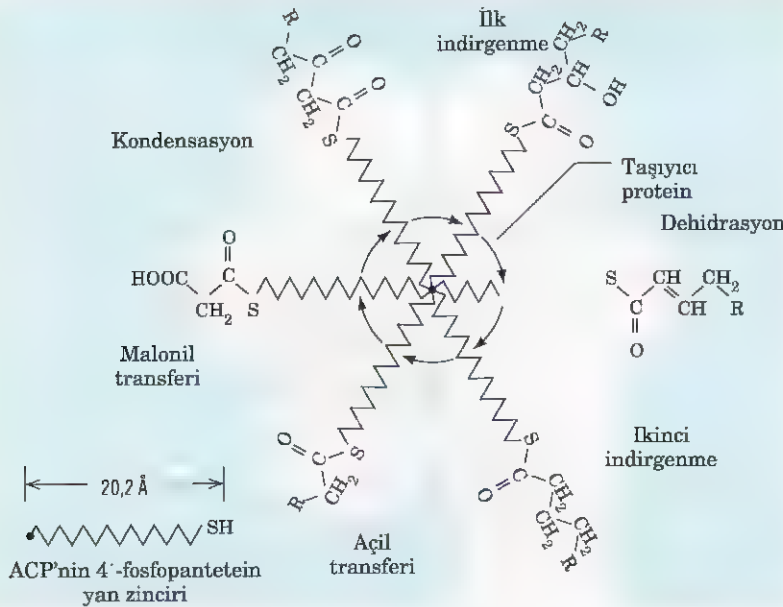
(Şüphesiz bu dönüşüm bir karbon dioksit molekülünün oldukça önemli olan araya girmesini gerektirir.) Bu noktada, bir başka çevrim başlar ve iki fazla karbon atomu eklenerek zincir uzar.

Takip eden çevrimlerde zincire iki karbonlu birimler katılarak uzun zincirli yağ asidi oluşur. Örneğin palmitik asitin sentezinin toplam eşitliği aşağıdaki gibi yazılabilir.



Yağ asidi sentezinin en önemli özelliklerinden biri bütün çevrimin dimerik çok fonksiyonlu bir enzim tarafından gerçekleştirilmesidir. Bu enzimin molekül kütlesi 2.300.000* olarak tahmin edilmiştir ve *yağ asidi sintetaz* olarak adlandırılır. Sentez, başlangıç maddesi olan asetil-S-ACP'nin bir molekülü ile başlar, daha sonra; örneğin palmitik asitin sentezinde, malonil-S-ACP'nin yedi molekülünün başarılı bir şekilde birbirini izleyen kondensasyonları olur. Her bir kondensasyonu indirgenme, dehidrasyon ve indirgenme takip eder. Bir C₁₆ zincirinin senteziyle sonuçlanan bu basamakların tamamı enzimden yağ asidi bırakılmadan önce gerçekleşir.

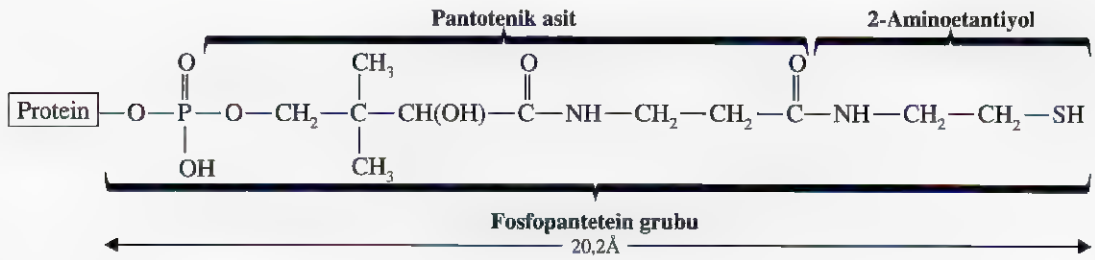
E. coli'den açıl taşıyıcı protein izole edilmiş ve saflaştırılmıştır; molekül kütlesi yaklaşık 10.000'dir. Hayvanlardaki taşıyıcı, daha büyük olan çok fonksiyonlu enzimin bir kısmıdır. Taşıyıcı proteinlerin her iki türü de *fosfopantetein* olarak adlandırılan koenzim A'ya (Alt bölüm D.1) benzeyen zincir grubunu içerir. ACP'de bu zincir proteine



Şekil D.1 Yağ asidi sintetaz kompleksinde bir döndürme kolu gibi görülen fosfopantetein grubu [Lehninger, A. L. *Biochemistry*; Worth: New York, 1970; s 519'dan izin alınarak uyarlanmıştır.]

* Maya hücrelerinden izole edilmiştir. Farklı kaynaklardan elde edilen yağ asidi sintetazları farklı molekül kütlelerine sahiptir. Örneğin güvercin karaciğerinden elde edilen yağ asidi sintetazın molekül kütlesi 450.000 dir.

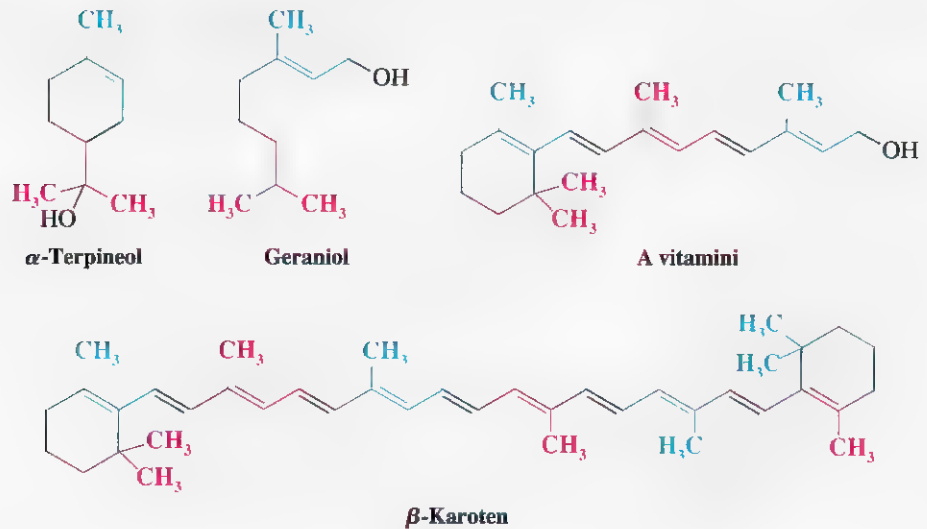
bağlıdır (koenzim A'da adenozin fosfata bağlıdır):



Fospopantetein grubunun uzunluğu 20,2 Å'dur ve bu grup, enzimin bir aktif yüzünden bir diğerine büyüyen açıl zincirinin taşınmasını sağlar (Şekil D.1).

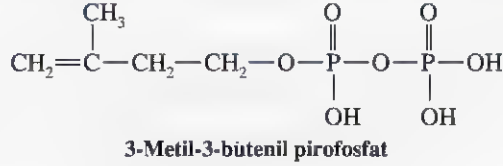
D.3 İZOPRENOİT BİLEŞİKLERİNİN BİYOSENTEZİ

İzoprenoit bileşikler lipit biyomoleküllerinin bir başka türüdür. Bunlardan bazıları α -terpineol, geraniol, A vitamini, ve β -karoten, steroidler (yani, kolesterol, kortizon, estrogen ve testosteron) gibi doğal ürünler ve bu tür birçok bileşiktir. Terpenler daha sonra Bölüm 23'te incelenecektir. Ancak şimdi bunların biyosentezlerinde yer alan ve daha önceki bölümlerde incelediğimiz bazı tepkimeleri ele alacağız.

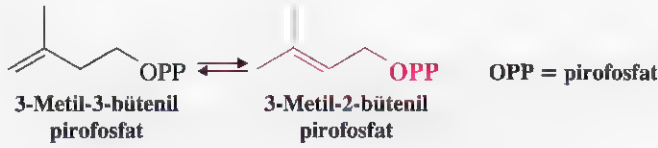


Terpen ve terpenoitlerin sentezlerinde temel yapı taşı 3-metil-3-bütenil pirofosfattır. Bu bileşiklerin beş karbon atomu, izoprenoit bileşiklerinde "izopren birimlerinin" ana

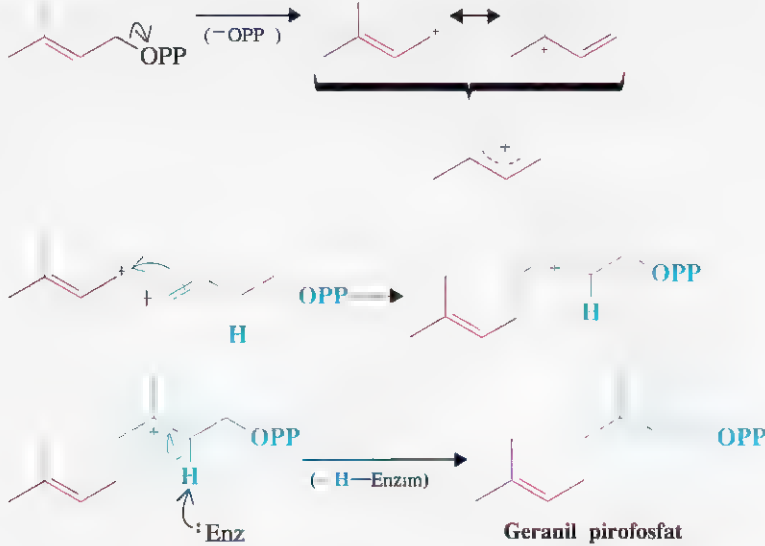
kaynağıdır. (Aşağıda izopren birimleri mavi ve kırmızı çizgilerle gösterilmiştir.)



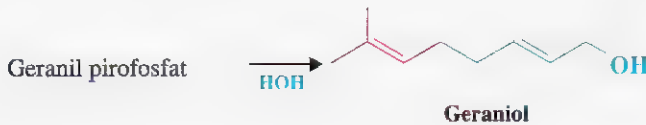
Altbölüm D.4'te 3-metil-3-bütıl profosfatın biyosentezinin nasıl olduğu inceleyeceğiz. İlk olarak C₅ izopren birimlerinin birbirlerine bağlanış şekillerini düşünelim. Gerekli ilk basamak 3-metil-2-bütenil pirofosfatın 3-metil-3-bütenil pirofosfattan enzimatik oluşumudur. Bu izomerleşme bir dengeye ulaşır ve böylece her iki bileşik de hücrede kullanılabilir.



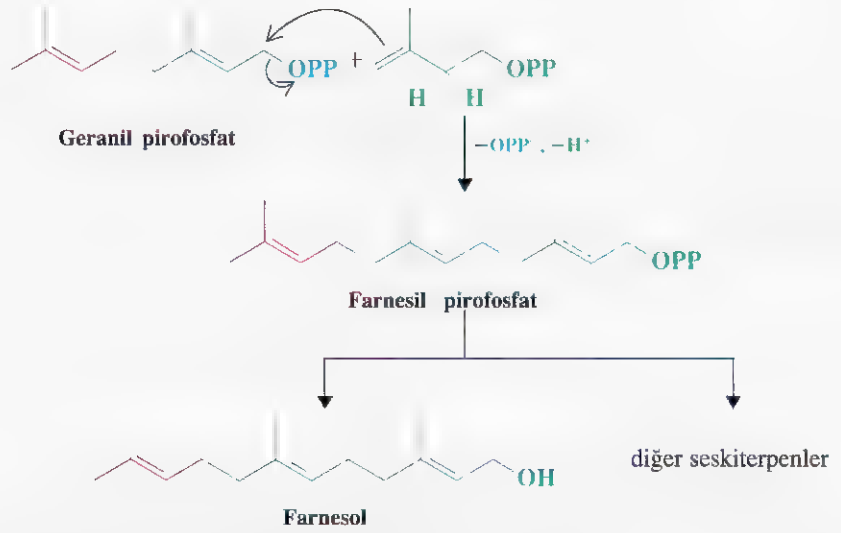
3-Metil-2-bütenil pirofosfat ve 3-metil-3-bütenil pirofosfatın birleşmesi bir allilik katyonun enzimatik oluşumunu içerir. Burada pirofosfat grubu doğal bir ayrılan grup olarak davranır. Biyokimyasal süreçlerde birçok durumda bu, pirofosfat grubu üzerinde gerçekleşir. İki C₅ biriminin kondenseleşmesiyle geranil pirofosfat olarak adlandırılan bir C₁₀ bileşiği oluşur.



Geranyl pirofosfat mono terpenlerin kaynağıdır; örneğin geranyl pirofosfatın hidrolizi sonucu geraniol oluşur.



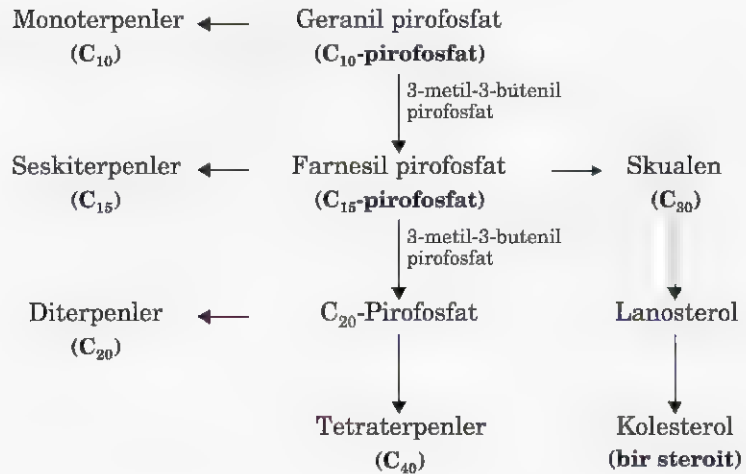
Geranil pirofosfat ayrıca 3-metil-3-bütenil pirofosfatla kondenseleşerek C_{15} seskiterpenlerin öncü maddesi olan farnesil pirofosfatı oluşturur.



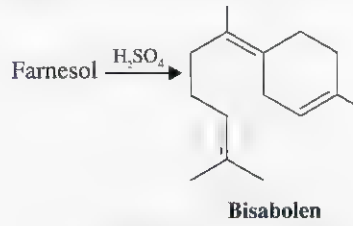
Farnesol, ambrette yağından izole edilmiştir. Leylak kokusundadır. Farnesol aynı zamanda bazı böceklerde hormon ödevi de görür ve kurtcuk şeklinden güve şekline dönüşümü başlatır.

Benzer kondenseleşme tepkimeleri diğer tür terpenler içinde öncü maddeler sağlar (Şekil D.2). Buna ek olarak iki molekül farnesil pirofosfatın kuyruk-kuyruğa indirgeyici kenetlenmesi skualeni oluşturur. Bu bileşik, *steroitler* olarak bilinen izoprenoitlerin önemli bir grubu için öncü maddedir (bkz. Altbölüm 23.4 ve D.4).

Şekil D.2 Terpenler ve steroitlerin biyosentetik oluşumunda izlenen yol.



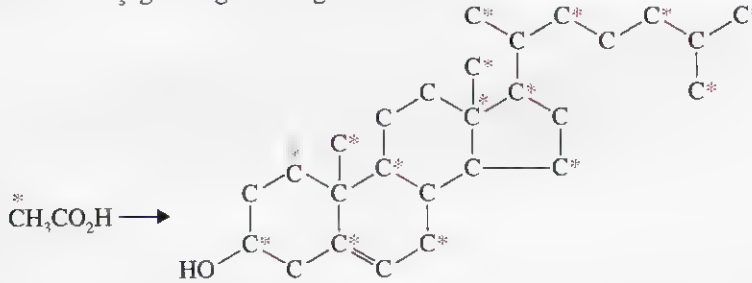
Farnesol, sülfürik asitle etkileştirildiğinde bisabolenе dönüşür. Bu tepkime için **Problem D.1** uygun bir mekanizma tasarlayınız.



D.4 STEROİTLERİN BİYOSENTEZİ

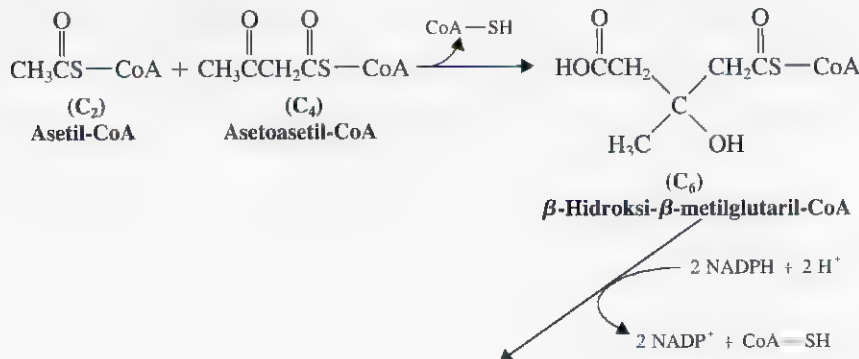
Önceki altbölümde C_5 bileşiği olan 3-metil-3-büten pirofosfatın gerçek bir “izopren birimi” olduğunu gördük ki doğa, bu ürünleri kullanarak terpenoitleri ve karotenoitleri oluşturur. Şimdi biyosentetik yolu iki farklı yöne uzatabiliriz. 3-Metil-3-bütenil pirofosfatın (yağ asitlerine benzer) asetat birimlerinden nasıl oluştuğunu ve birçok önemli steroinin kaynağı olan kolesterolün 3-metil-3-bütenil pirofosfattan nasıl sentezlendiğini gösterebiliriz.

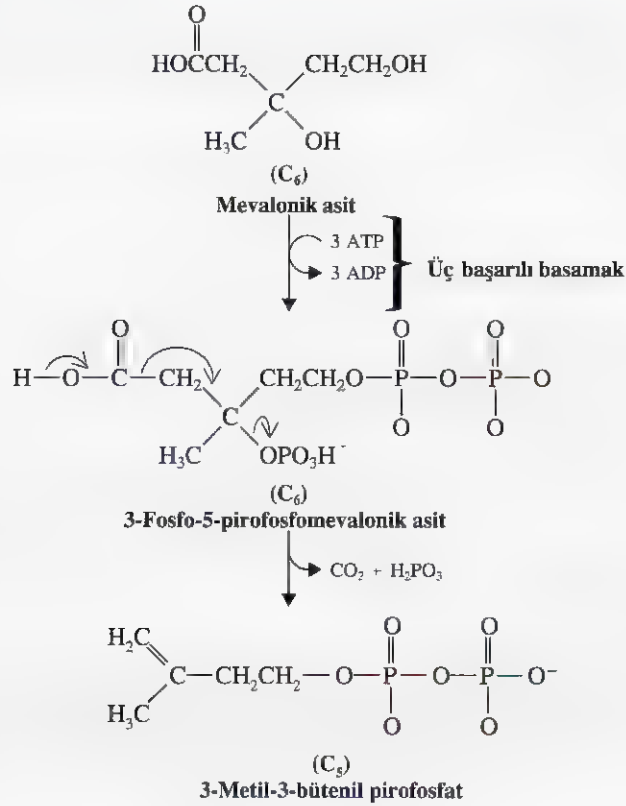
1940’lı yıllarda Harvard Üniversitesi’nden Konrad Bloch kolesterolün tüm karbon atomlarının asetik asitten gelebileceğini göstermek için etiketleme deneyi yaptı. Örneğin, metili etiketli asetik asidin kullanımı sonucu Bloch, sentez edilen kolesterolde etiketli karbonların aşağıdaki gibi olduğunu buldu.



Bloch aynı zamanda *karboksil etiketli* asetik asitle besleme sonucu oluşan kolesterolün diğer karbon atomlarının hepsinin etiketli olduğunu buldu (yukarıda verilen formülde yıldızlı olmayan karbon atomları).

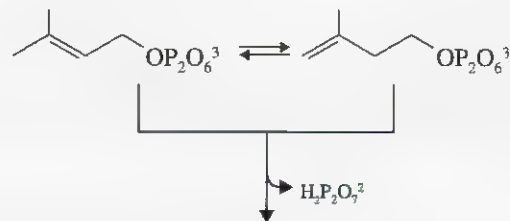
Bunu takip eden bir çok sayıda araştırma 3-metil-3-bütenil pirofosfatın aşağıdaki tepkime sırasına göre asetat birimlerinden sentezlendiğini göstermiştir:

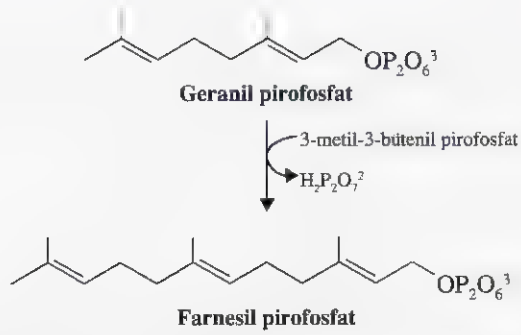




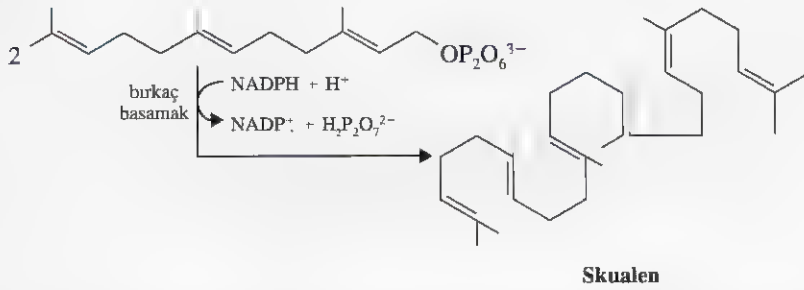
Bu sentetik yolun ilk basamağı oldukça açıktır. Asetil-CoA (bir mol asetattan) ve asetoasetil-CoA (2 mol asetattan) kondenseleşerek C_6 bileşiğini, β -hidroksi- β -metil glutaril-CoA'yı oluşturur. Bu basamağı, β -hidroksi- β -glutaril-CoA'nın tiyol ester gruplarının mevalonik asitin birincil alkollerine enzimatik indirgenmesi takip eder. Bu basamağı katalizleyen enzim HMG-CoA reduktaz olarak adlandırılır (HMG, β -hidroksi- β -metil glutarildir) ve bu basamak kolesterolün biyosentezinde tepkime hızını belirleyen basamaktır. Bu yolu bulmanın anahtarı, bir ara ürün olan mevalonik asitin keşfi olmuştur ve daha sonra bu C_6 bileşiği beş karbonlu 3-metil-3-bütenil pirofosfata başarılı bir şekilde, fosforlama ve dekarboksilasyonla, dönüştürülmüştür.

Daha önce gördüğümüz gibi (Altbölüm D.3) 3-metil-3-bütenil pirofosfat izomerleşerek, içerisinde 3-metil-2-bütenil pirofosfatın da bulunduğu bir denge karışımı oluşturur ve bu iki bileşik, geranil pirofosfatı (C_{10} bileşiği) oluşturmak üzere kondenseleşir. Bu bileşik de 3-metil-3-bütenil pirofosfatın diğer bir molüyle kondenseleşerek bir C_{15} bileşiği olan farnezil pirofosfatı oluşturur. (Geranil pirofosfat ve farnezil pirofosfat mono-seski terpenlerin öncü maddeleridir; (bkz. Altbölüm D.3.)

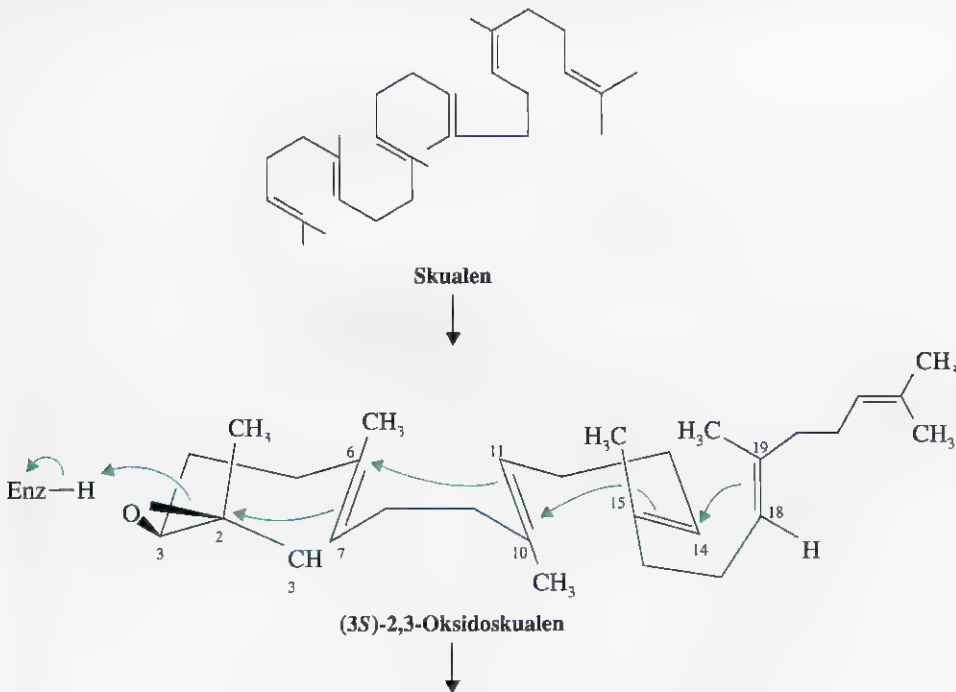


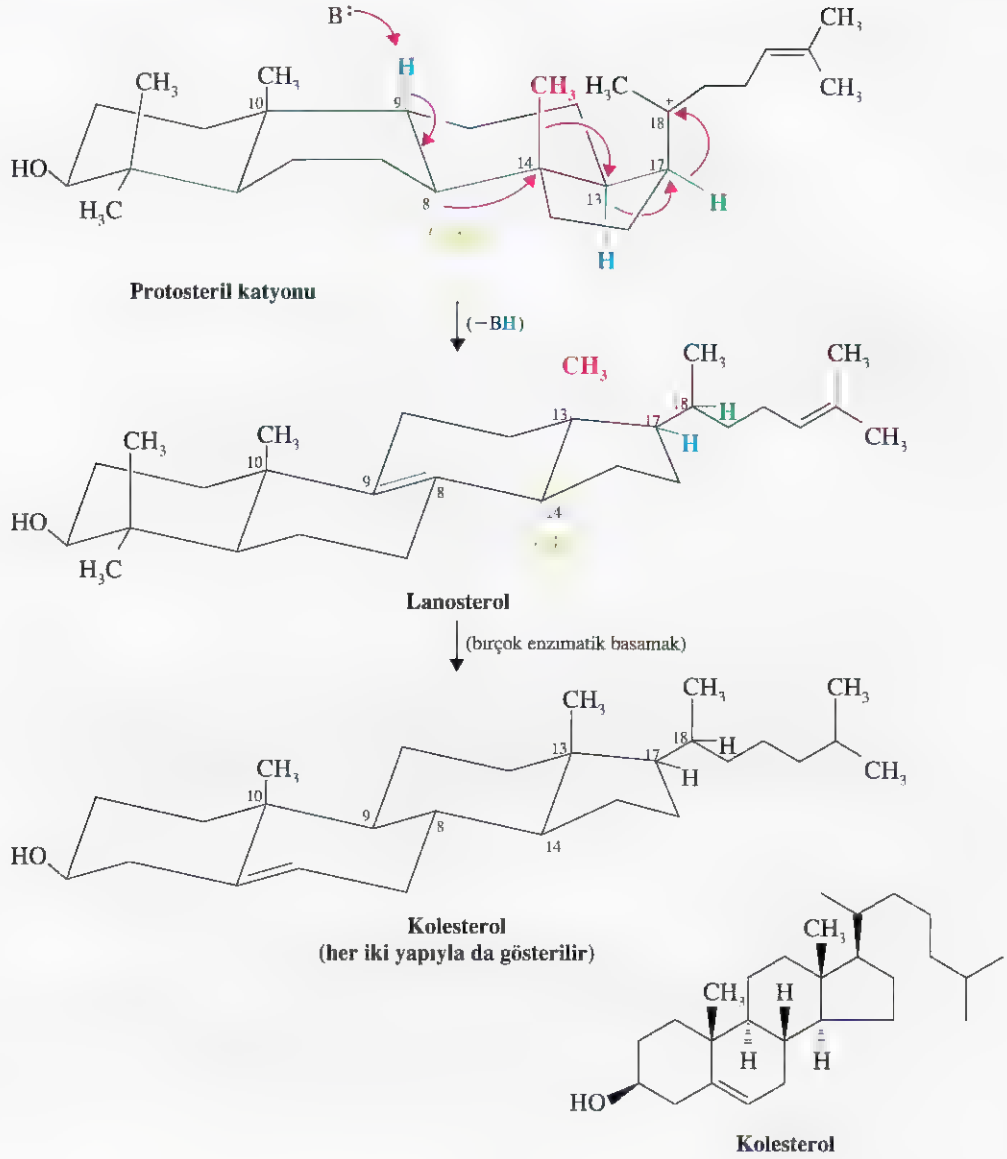


İki molekül farnesil pirofosfat daha sonra indirgeyici kondenseleşmeyle skualeni oluşturur.



Skualen, kolesterolün doğrudan öncü maddesidir. Skualenin yükseltgenmesiyle skualen 2,3-epoksit oluşur ve daha sonra eş zamanlı metanür ve hidrür göçmesiyle bir seri halka kapanması sonucu lanosterol meydana gelir. Bu yöntem Bölüm 8’de “Kolesterol Biyosentezinin Kimyasında” ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır. Lanosterol daha sonra bir seri enzim katalizli tepkime sonucu kolesterola dönüşür.

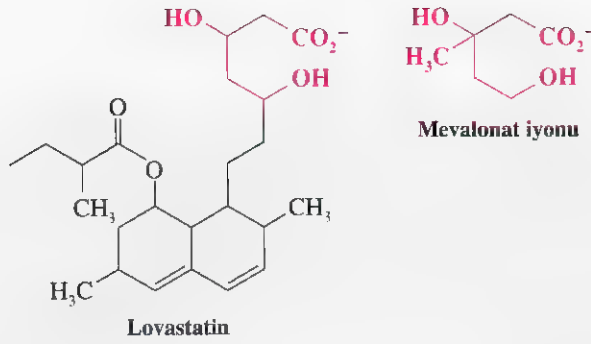




D.5 KOLESTEROL VE KALP HASTALIKLARI

Kolesterol, steroid hormonlarının bir öncüsü ve hücre zarlarının önemli bir bileşeni olmasından dolayı, yaşam için çok önemlidir. Diğer taraftan atardamarlarda kolesterolün birikmesi ölümlere sebep olan atherosclerosis ve kalp hastalıklarının nedenidir. Bir organizmanın sağlıklı olması için kolesterolün biyosentezi ile kullanımı arasında hassas bir dengenin kurulması gerekmektedir. Bu durumda atardamarlardaki birikme en alt seviyede tutulur.

Kandaki kolesterolün seviyesi yüksek olan bazı hastalara tedavi amacıyla yağ ve kolesterolü az olan diyet uygulanır. **Kalıtımsal olarak yüksek kolesterolü olanlara (FH)** kandaki kolesterolü azaltan diğer yöntemler gereklidir. Buna örnek bir tedavi yöntemi *mevinolin* olarak da adlandırılan *lovastatin* adlı ilacın kullanımıdır.



Lovastatin, yapısının bir bölümü mevalonat iyonuna benzediği için kolesterol biyosentezindeki hız belirleyen basamağı katalizleyen enzimin, yani HMG-CoA redüktazın (Alt bölüm D.4) aktif bölgesine bağlanır. Lovastatin, bu enzimin yarışan bir inhibitörü olarak davranır ve böylece kolesterol sentezini azaltır. Lovastatin tedavisinde serumdaki kolesterol seviyesinin %30'lara kadar azaltılması mümkündür.

Karaciğerde sentezlenen kolesterol ya sindirim esnasında kullanılan safra asidine dönüşür ya da kanla taşınmak üzere esterleşir. Kolesterol, yoğunluklarına göre adlandırılan lipoprotein kompleksleri şeklinde kanda taşınır ve hücrelerde tutulur. **Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)** kolesterolü karaciğerden daha dış dokulara taşır. **Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)**, safra asitleri halinde karaciğer tarafından atılan atık kolestrolleri tekrar karaciğere taşır. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler atardamarlarda biriken kolestrolü azalttığından "iyi kolesterol" olarak adlandırılır. Kalp hastalıklarına neden olan atardamarlarda birikmiş kolesterolün yüksek seviyedeki LDL ile ilişkili olmasından dolayı LDL "kötü kolesterol" olarak adlandırılmıştır.

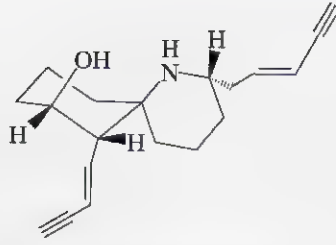
Bununla birlikte karaciğerden bağırsaklara akan safra asitleri, karaciğere etkili bir şekilde geri taşınır. Bunun keşfedilmesi, safra asitlerini bağlayan ve bağırsaklarda onların yeniden soğurulmasını engelleyen reçinelerin yenilmesi yoluyla kolesterolün düşürülmesini amaçlayan bir başka yöntemin gelişmesine yol açmıştır.



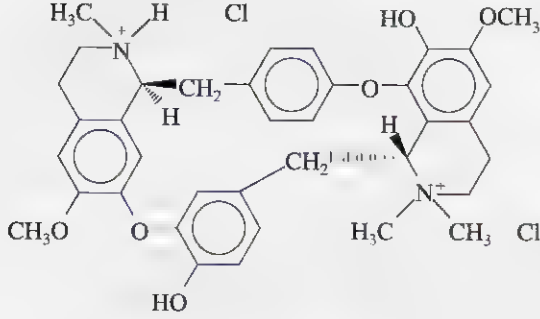
Aminler

Nörotoksinler ve Sinir İleticileri

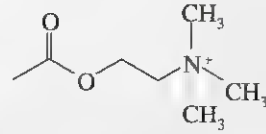
Kolombiya zehirli ok kurbağaları küçük, güzel ve ölümcüldür. Histriyonikatoksin denen bir zehir üretirler. Amin yapısında olan bu zehir, kurbanın solunum kaslarını felç eder ve nefes alamayarak ölmesine neden olur. (Histriyonikatoksinin moleküler modeli yukarıda verilmiştir.) Amazon yerlilerinin ok uçlarına sürdükleri kürar adı verilen zehir, bir çeşit sarmaşıktan elde edilen bileşiklerin bir karışımıdır. Karışım içinde bulunan ve *d*-tübokürrarin denen bileşik felce neden olan diğer bir nörotoksindir. Histriyonikatoksin ve *d*-tübokürrarin, önemli bir sinir ileticisi olan asetilkolinin faaliyetlerini durdururlar.



Histriyonikatoksin



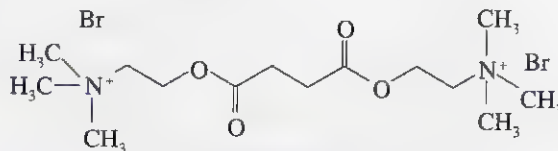
***d*-Tübokürarin klorür**



Asetilkolin

d-Tübokürarin ve asetilkolinin her ikisi de dört gruba bağlı bir azot atomu taşırlar (*d*-tübokürarinde iki azot). Azot atomları formal pozitif yük taşırlar ve bu nedenle, her iki bileşik de kuaterner amonyum tuzları sınıfına girerler (Alt bölüm 20.3C). Kuaterner amonyum grubunun bulunması önemlidir, çünkü asetilkolin alıcısına bağlanma buradan olur. Sinir dürtülerinin taşınması sırasında asetilkolin, alıcıya bağlanır. Bu bağlanma, hücre zarını depolarize eder ve bir konformasyon değişimine neden olarak, Na^+ ve K^+ katyonlarının hücreye sıra ile girip çıkmasını sağlayan bir kanal açar. Bu kanaldan, 2 milisaniye içinde, her bir katyondan yaklaşık 20.000 tanesi hücreye girip çıkar. *d*-Tübokürarin, asetilkoline benzeyen yapısından dolayı bu alıcıya bağlanırsa, asetilkolinin buraya bağlanmasını engeller ve böylece, iyon kanalının açılmasını önler. Zarın depolarize olamaması (zarın depolarize olması sinir dürtüsü başlatır) felce neden olur.

d-Tübokürarin ve histriyonikatoksin birer zehir olmalarına karşın bilimsel araştırmalarda yararlı olmuşlardır. Örneğin, normal solunum düzeni dışında durumlar gerektiren solunum fizyolojisi deneylerinde, gönüllü bir deneğin solunumunu geçici olarak felç etmede, kürar kullanılmıştır. Denek, deney başladığı andan, kürarın etkisi geçinceye kadar yapay bir solunum cihazına bağlanmıştır. *d*-Tübokürarin de tıpkı süksinilkolin bromür gibi solunum kaslarını felç etme özelliğine sahip olduğundan, bazı ameliyatlarda kas gevşeticisi olarak kullanılır.



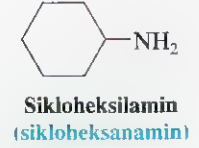
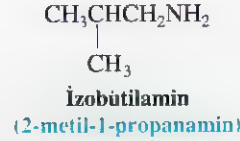
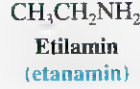
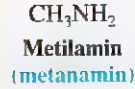
Süksinilkolin bromür

- 20.1 Adlandırma
- 20.2 Aminlerin Fiziksel Özellikleri ve Yapıları
- 20.3 Aminlerin Bazlığı: Amin Tuzları
- 20.4 Biyolojik Önemi Olan Bazı Aminler
- 20.5 Aminlerin Eldesi
- 20.6 Aminlerin Tepkimeleri
- 20.7 Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri
- 20.8 Arendiozoniyum Tuzlarının Yer Değiştirme Tepkimeleri
- 20.9 Arendiazonyum Tuzlarının Kenetlenme Tepkimeleri
- 20.10 Aminlerin Sülfonil Klorürle Tepkimeleri
- 20.11 Sülfü İlaçları: Sülfanilamid
- 20.12 Aminlerin Analizi
- 20.13 Amonyum Bileşiklerini İçeren Ayrılmalar

20.1 ADLANDIRMA

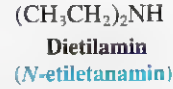
Yaygın adlandırmada pek çok birincil amin *alkilaminler* olarak adlandırılırlar. Sistematik adlandırmada ise NH_2 grubunun bağlandığı zincir ya da halka sisteminin adının sonuna *-amin* son eki eklenir (aşağıda parantez içindeki mavi adlar). Aminler azot atomuna bağlı organik grupların sayısına göre birincil (1°), ikincil (2°) veya üçüncül (3°) diye sınıflandırılırlar (Alt bölüm 2.9).

Birincil Aminler

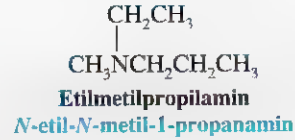
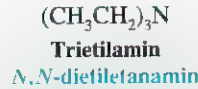


Pek çok ikincil ve üçüncül amin de benzer şekilde adlandırılır. Yaygın adlandırmada azota bağlı organik grupların adları belirtilir. Eğer azota ikisi ya da üçü de aynı olan organik gruplar bağlanmışsa *di-* ya da *tri-* ön ekleri kullanılır. Sistematik adlandırmada ise süstitüentin azota bağlı olduğunu belirtmek için, süstitüent adının önüne *N* ön eki yazılır.

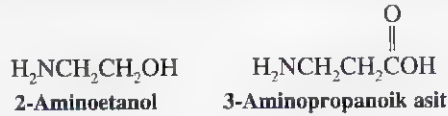
İkincil Aminler



Üçüncül Aminler

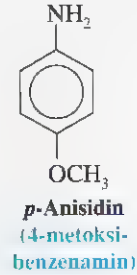
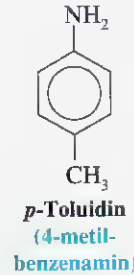
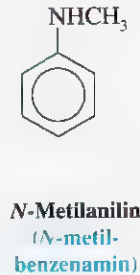
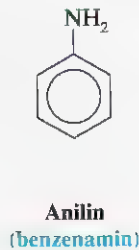


IUPAC adlandırma sisteminde $-\text{NH}_2$ süstitüentine *amino* grubu denir. Bu sistemi bir $-\text{OH}$ ya da bir $-\text{CO}_2\text{H}$ grubu içeren aminleri adlandırmakta sık sık kullanırız.



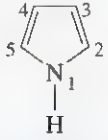
20.1A Arilaminler

Yaygın **arilaminlerden** dördünün adları aşağıda verilmiştir:

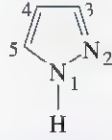


20.1B Heterohalkalı (Heterosiklik) Aminler

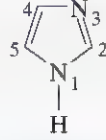
Önemli bazı **heterohalkalı aminler**in yaygın adları vardır. Sistematik adlandırmada, karşılık gelen hidrokarbondaki karbon atomları yerine geçen azot atomlarını belirtmek için *aza-*, *diaza-* ve *triaz-* ön ekleri kullanılır.



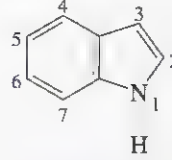
Pirol
(1-azasiklopenta-2,4-dien)



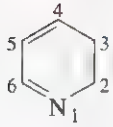
Pirazol
(1,2-diazasiklopenta-2,4-dien)



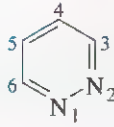
İmidazole
(1,3-diazasiklopenta-2,4-dien)



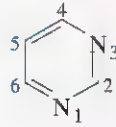
İndol
(1-azainden)



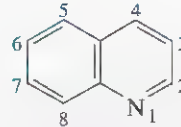
Piridin
(azabenzen)



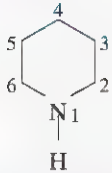
Piridazin
(1,2-diazabenzen)



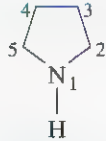
Pirimidin
(1,3-diazabenzen)



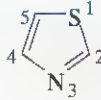
Kinolin
(1-azanaftalin)



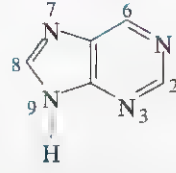
Piperidin
(azasikloheksan)



Pirolidin
(azasiklopentan)



Tiyazol
(1-tiya-3-azasiklopenta-2,4-dien)



Purin

20.2 AMİNLERİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE YAPILARI

20.2A Fiziksel Özellikler

Aminler orta polarlıkta bileşiklerdir. Kaynama noktaları benzer molekül kütleli alkanlardan yüksek, alkollerden düşüktür. Birincil ve ikincil aminlerin molekülleri birbirleriyle ve suyla güçlü hidrojen bağları oluşturabilirler. Üçüncül aminlerin molekülleri birbirleriyle hidrojen bağları yapamazlar, ama su ya da diğer hidroksilli çözücülerin molekülleri ile hidrojen bağları yapabilirler. Bu nedenle, üçüncül aminler benzer molekül kütleli birincil ve ikincil aminlerden daha düşük sıcaklıklarda kaynarlar. Küçük molekül kütleli bütün aminler suda çok çözünürler.

Çizelge 20.1'de bazı yaygın aminlerin fiziksel özellikleri verilmiştir.

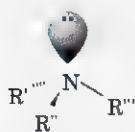
20.2B Aminlerin Yapısı

Pek çok aminin azot atomu, amonyaktaki gibi, yaklaşık sp^3 melezleşmesi yapmıştır. Üç alkil grubu (ya da hidrojen atomları) bir düzgün dörtyüzlünün üç köşesine bağlanır, dördüncü sp^3 orbitalinde ortaklaşmamış bir elektron çifti bulunur. Aminin bu şekli, azota bağlı atomların yerleri dikkate alınarak, **üçgen piramit** diye adlandırılır (Alt bölüm 1.16). Bununla birlikte ortaklaşmamış elektron çifti sanki bir grupmuş gibi düşünüle-

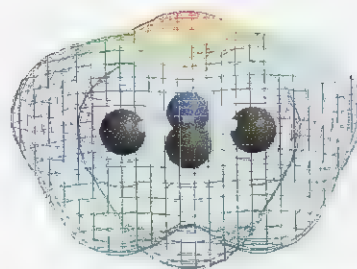
Çizelge 20.1 Aminlerin Fiziksel Özellikleri

Adı	Yapısı	en (°C)	kn (°C)	Suda çözünürlüğü (25°C) (g 100 mL ⁻¹)	pKa (amonyum iyonu)
Birincil Aminler					
Metilamin	CH ₃ NH ₂	-94	6	Çok çözünür	10,64
Etilamin	CH ₃ CH ₂ NH ₂	-81	17	Çok çözünür	10,75
Propilamin	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-83	49	Çok çözünür	10,67
İzopropilamin	(CH ₃) ₂ CHNH ₂	-101	33	Çok çözünür	10,73
Bütilamin	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂ NH ₂	-51	78	Çok çözünür	10,61
İzobütilamin	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ NH ₂	-86	68	Çok çözünür	10,49
sek-Bütilamin	CH ₃ CH ₂ CH(CH ₃)NH ₂	-104	63	Çok çözünür	10,56
ter-Bütilamin	(CH ₃) ₃ CNH ₂	-68	45	Çok çözünür	10,45
Sikloheksilamin	Siklo-C ₆ H ₁₁ NH ₂	-18	134	Az çözünür	10,64
Benzilamin	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	10	185	Az çözünür	9,30
Anilin	C ₆ H ₅ NH ₂	-6	184	3,7	4,58
p-Toluidin	p-CH ₃ C ₆ H ₄ NH ₂	44	200	Az çözünür	5,08
p-Anisidin	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ NH ₂	57	244	Çok az çözünür	5,30
p-Kloroanilin	p-ClC ₆ H ₄ NH ₂	73	232	Çözünmez	4,00
p-Nitroanilin	p-NO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂	148	332	Çözünmez	1,00
İkincil Aminler					
Dimetilamin	(CH ₃) ₂ NH	-92	7	Çok çözünür	10,72
Dietilamin	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	-48	56	Çok çözünür	10,98
Dipropilamin	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ NH	-40	110	Çok çözünür	10,98
N-Metilanolin	C ₆ H ₅ NHCH ₃	-57	196	Az çözünür	4,70
Difenilamin	(C ₆ H ₅) ₂ NH	53	302	Çözünmez	0,80
Üçüncül aminler					
Trimetilamin	(CH ₃) ₃ N	-117	2,9	Çok çözünür	9,70
Trietilamin	(CH ₃ CH ₂) ₃ N	-115	90	14	10,76
Tripropilamin	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₃ N	-93	156	Az çözünür	10,64
N,N-Dimetilanilin	C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₂	3	194	Az çözünür	5,06

rek aminin geometrisi bir düzgün dörtyüzlü olarak kabul edilebilir. Trimetilaminin van der Waals yüzeyi için olan elektrostatik potansiyel haritası (aşağıda ağ şeklinde verilmiştir) azot atomu üzerindeki bağ yapmamış elektronların negatif yük dağılımını göstermektedir.



Aminin yapısı

Trimetilaminin hesapla bulunan yapısı
(Hidrojen atomları gösterilmemiştir.)

Bağ açıları düzgün dörtyüzlüden beklendiği gibi, 109,5° ye çok yakındır. Örneğin, trimetilaminin bağ açıları 108° dir.

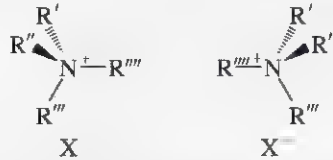
Bir üçüncül aminin bütün alkil grupları farklı ise, o amin kiraldır ve iki enantiyomeri vardır. Ancak, enantiyomerler hızla birbirlerine dönüşürler ve pratikte biz bunları çoğu kez ayıramayız (yaramayız).



Amin enantiyomerlerinin birbirine dönüşümü

Bu birbirine dönüşüm **piramit** ya da **azot devrilmesi** olarak adlandırılır. Basit aminlerde bu dönüşümün enerji engeli yaklaşık 25 kJ mol⁻¹'dir ve oda sıcaklığında kolayca sağlanır. Devrilmenin geçiş durumunda azot atomu *sp*² melezleşmesi yapar ve ortaklaşmamış elektron çifti *p* orbitalinde bulunur.

Amonyum tuzları, ortaklaşmamış elektron çifti taşımadıklarından devrilmezler. Bu nedenle dört farklı grup bağlamış kuaterner amonyum tuzları nispeten kararlı enantiyomerlere ayrılabilirler.

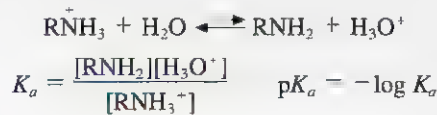


Bu yapıdaki kuaterner amonyum tuzları enantiyomerlerine ayrılabilirler.

20.3 AMİNLERİN BAZLIĞI: AMİN TUZLARI

Aminler nispeten zayıf bazlardır. Sudan daha güçlü baz olmalarına karşın, hidroksit iyonu, alkoksit iyonu ve karbanyonlardan çok daha zayıftırlar.

Aminlerin bazlık kuvvetlerini karşılaştırmanın uygun bir yolu, eşlenik (konjuge) asitleri olan alkilaminyum iyonlarının asitlik sabitlerini (ya da *pK_a* değerlerini) karşılaştırmaktır (Alt bölüm 3.5C). Aminlerin asitlik sabiti ifadesi aşağıdaki gibi yazılabilir:



Eğer amin *kuvvetli bir baz* ise, aminyum iyonu, protonu sıkıca tutacağından zayıf bir asit olacaktır (*pK_a* değeri büyük olacaktır). Diğer yandan, amin *zayıf bir baz* ise, aminyum iyonu protonu sıkıca tutamayacak ve daha güçlü asit özelliği taşıyacaktır (*pK_a* değeri küçük olacaktır).

Aminlerin Çizelge 20.2'de verilen bazlıklarını incelediğimizde, birçok alifatik aminin amonyaktan daha güçlü baz olduklarını görürüz:

	$\ddot{\text{N}}\text{H}_3$	$\text{CH}_3\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\ddot{\text{N}}\text{H}_2$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\ddot{\text{N}}\text{H}_2$
Eşlenik asitin <i>pK_a</i> 'sı	9,26	10,64	10,75	10,67

Bunun nedenini alkil gruplarının elektron verme özelliğine bağlayabiliriz. Alkil grupları elektron sağlarlar ve asit-baz tepkimesinden oluşan alkilaminyum iyonunu, *pozitif yü-*

kü moleküle dağıtarak kararlı kılarlar. Alkil grupları, aminden daha çok alkilaminyum iyonunu kararlı kılarlar.



R, elektron salar ($\text{R} \rightarrow$) ve alkilaminyum iyonunu, yük dağılımı nedeniyle kararlı kılar.

Aşağıdaki aminlerin gaz fazında ölçülen bazlık kuvvetlerinin metil grubu sayısı ile artması bu açıklamayı desteklemektedir.



Aminlerin gaz fazındaki bazlık sırası sulu fazdakine uymaz. Aynı aminlerin sulu çözeltilerindeki bazlık sırası aşağıdaki gibidir (Çizelge 20.2):



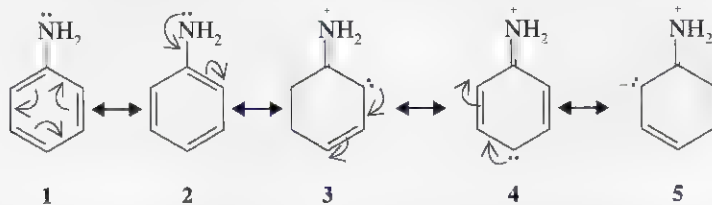
Günümüzde bileşiklerin farklı fazlardaki bu belirgin farklı davranışının nedeni bilinmemektedir. Birincil ve ikincil aminlerin sulu çözeltilerinde oluşan aminyum iyonları, üçüncül aminlerden meydana gelen aminyum iyonlarından, çok daha etkin olan hidrojen bağları nedeniyle, daha iyi sarılırlar ve dolayısıyla daha kararlı duruma gelirler. Üçüncül aminlerden meydana gelecek $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$ gibi bir aminyum iyonunun, su molekülleriyle hidrojen bağı yapabilecek tek bir hidrojeni vardır. Oysa, birincil ve ikincil aminlerin aminyum iyonları, sırasıyla, üç ve iki hidrojen taşırlar. Bir üçüncül aminden oluşan aminyum iyonunun zayıf sarılması, üç metil grubunun elektron salma etkilerini bastırır ve üçüncül aminleri, sulu çözeltilerinde birincil ve ikincil aminlerden daha az bazik yapar. Bununla birlikte, alkil gruplarının elektron salma etkisi üçüncül aminlerin amonyaktan daha kuvvetli baz olmalarını sağlar.

20.3A Arilaminlerin Bazlığı

Aromatik aminlere (örneğin, anilin ve p-toluidin) ait aminyum tuzlarının Çizelge 20.1'de verilen pK_a değerlerini incelersek, onların, sikloheksilamin gibi karşılık gelen alifatik aminlerden çok daha zayıf bazlar olduklarını görürüz.

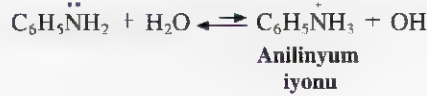
	Siklo- $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$
Eşlenik asitin pK_a 'sı	10,64	4,58	5,08

Bu etkiyi, bir arilaminin toplam melezine katkıda bulunan rezonans yapılar üzerinde görebiliriz. Anilin için aşağıda verilen rezonans yapılar önemlidir.

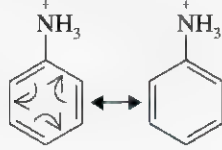


1 ve 2 yapıları herhangi bir benzen türevi için yazılabilen Kekulé yapılarıdır. Oysa 3–5 yapıları azotun ortaklaşmamış elektron çiftini halkanın *orto* ve *para* konumlarına delokalize eder (dağıtır). Elektron çiftinin bu delokalizasyonu, azotun proton yakalamasını zorlaştırır. Böylece, elektron çiftinin delokalizasyonu anilini kararlı kılar.

Anilin bir proton yakaladığında anilinyum iyonu haline gelir.



Azot atomunun elektron çiftinin bir proton yakalamasıyla oluşan anilinyum iyonunun yalnızca *iki* rezonans yapısı (iki Kekulé yapısı) olasıdır.



Anilinyum iyonunun 3 – 5 yapılarına karşılık gelen yapıları mümkün değildir. Bu nedenle, rezonans, anilinyum iyonunu anilinin kendisi kadar kararlı kılamaz. Tepkimeye girenin (anilin) daha büyük kararlılığı, ürünün (anilinyum iyonu) kararlılığı ile karşılaştırıldığında, bu tepkimenin ΔH° değeri

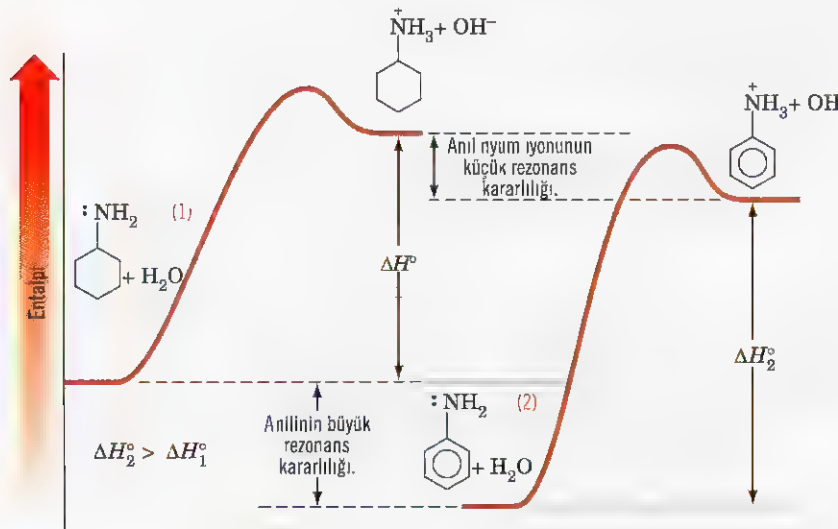


aşağıda tepkimeninkinden daha büyük pozitif bir değer olacaktır.



(Şekil 20.2). Sonuç olarak, anilin daha zayıf bazdır.

Aromatik aminlerin alifalik aminlerden daha zayıf baz olmalarının, diğer bir nedeni, **bir fenil grubunun elektron çekme etkisidir**. Fenil grubunun karbon atomları sp^2 melezleşmişlerdir ve alkil gruplarının sp^3 melezleşmiş karbon atomlarından daha elektronegatifler (dolayısı ile elektron çekme güçleri fazladır). Biz bu etkiyi ileride, Altbölüm 21.5A'da inceleyeceğiz.



Şekil 21.1 Sikloheksilaminin H_2O ile (1) ve anilinin H_2O ile (2) tepkimelerinin entalpi diyagramı. (Eğriler yalnızca karşılaştırma amacıyla çizilmiştir, ölçekli değildir.)



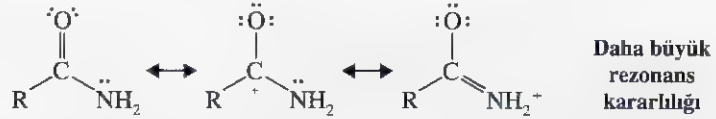
Amitler aminler gibi bazık değildir.

20.3B Aminlerle Amitlerin Karşılaştırılması

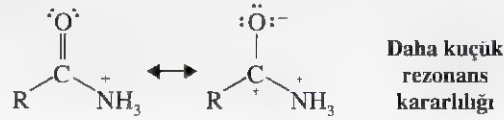
Amitler görünüşte aminlere benzerlerse de çok daha az baziktirler (arilaminlerden bile zayıf bazlardır). Tipik bir amidin eşlenik asitinin pK_a 'sı yaklaşık 0'dır.

Amitlerin aminlerden daha zayıf baz olmaları rezonans ve indüktif etkiyle açıklanabilir. Azot üzerindeki bağ yapmamış elektron çifti rezonansa girer ve amidi kararlı kılar. Oysa, azot üzerinden protonlanan bir amidin böyle bir rezonansa girme şansı yoktur. Söylediklerimiz aşağıdaki rezonans yapılarında görülmektedir.

Amit

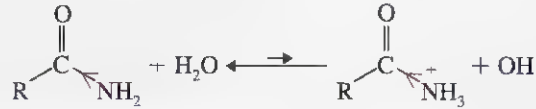


N-Protonlanmış amit



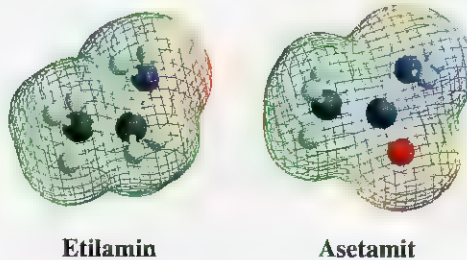
Bunun yanında, amitlerin aminlerden daha zayıf baz olmalarının daha önemli bir nedeni, amitteki karbonil grubunun şiddetle elektron çekmesidir. Bu etki etilamin ve asetamitin elektrostatik potansiyel haritaları ile gösterilebilir (Şekil 20.2). Etilaminde bağ yapmamış elektron çiftinin bulunduğu yerde önemli ölçüde negatif yük birikimi görüldüğü halde (kırmızı renkle belirtilmiş), asetamitin azot atomu yakınında etilamininkinden daha az negatif yük vardır.

Aşağıdaki tepkimelerde, amit ile olan tepkimedeki denge, amininkine göre daha fazla sola kaymıştır. Bu durum, aminin amitten daha güçlü bir baz olduğu düşüncesiyle uyumludur.



Amitlerdeki azot atomlarının bazlığı o kadar zayıftır ki, gelen proton azota değil oksijene bağlanır (Altbölüm 18.8F'deki amit hidrolizi mekanizmasına bakınız). Oksijen atomları, elektronegatifliklerinin fazla olmasından dolayı azot atomlarından daha az

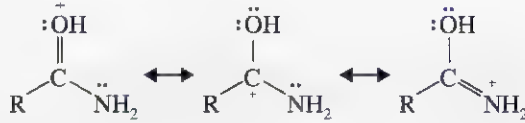
Şekil 20.2 Etilamin ve asetamitin hesaplanmış elektrostatik potansiyel haritaları. Renk değişimine bakılarak moleküllerdeki yük dağılımının doğrudan karşılaştırabilmesi için, her iki haritada da aynı elektrostatik potansiyel ölçeği kullanılmıştır.



Etilamin

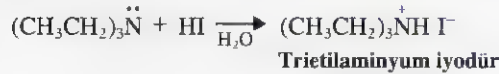
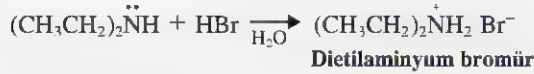
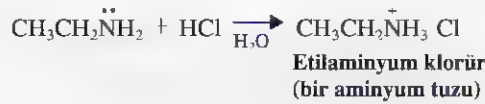
Asetamit

bazık olmalarına karşın, amitlerde protonlanma oksijen atomu üzerinde olur. Proton, amintin oksijen atomuna bağlandığında, azottaki ortaklaşılmamış elektron çiftinin rezonans kararlılığına katılabildiğine dikkat ediniz.

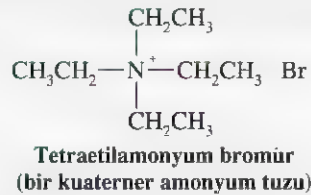


20.3C Aminyum Tuzları ve Kuaterner Amonyum Tuzları

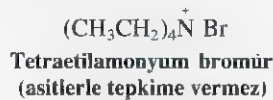
Birincil, ikincil ve üçüncül aminlerin birer baz olarak davranarak asitlerle verdikleri tuzlara **aminyum tuzları** denir. Aminyum tuzlarında pozitif yüklü azot atomu en az bir hidrojen atomuna bağlıdır.



Bir bileşiğin merkez azot atomu pozitif yüklü, *fakat bir hidrojene bağlanmamış* ise bu bileşiğe **kuaterner amonyum tuzu** denir. Örneğin,



Kuaterner amonyum halojenürleri, azot üzerinde ortaklaşılmamış elektron çifti taşımadıklarından, baz özelliği gösteremezler.



Diğer yandan, kuaterner amonyum *hidroksitler* kuvvetli bazlardır. Katı hallerinde ve çözeltilerinde *tamamen* kuaterner amonyum katyonları (R_4N^+) ve hidroksit iyonları (OH^-) şeklinde bulunurlar. Bu yüzden, sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit kadar kuvvetli bazlardır. Kuaterner amonyum hidroksitler asitlerle tepkimeye girerek kuaterner amonyum tuzlarını oluştururlar:



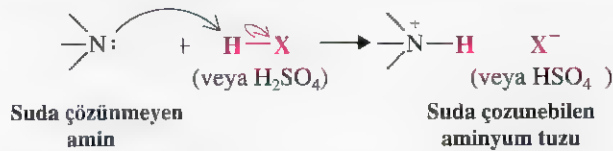
Kuaterner amonyum tuzlarının faz-transfer katalizörleri olarak nasıl kullanılabildiklerini Altbölüm 11.21'de gördük. Altbölüm 20.12A'da ise bunların *Hofmann ayrılması* sonucu nasıl alkenlere dönüşebildiklerini göreceğiz.



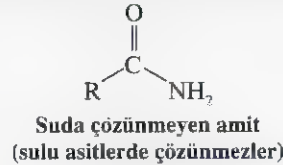
Aminlerin bazlığını organik kimya laboratuvarlarında bileşiklerin ayrılması ya da bilinmeyen bileşiklerin karakterizasyonu için kullanabiliriz.

20.3D Aminlerin Sulu Asitlerde Çözünürlüğü

Hemen hemen bütün alkilaminyum klorürler, bromürler, iyodürler ve sülfatlar suda çözünürler. Bu nedenle, suda çözünmeyen birincil, ikincil ve üçüncül aminler sulu seyreltik HCl, HBr, HI, ve H₂SO₄ içerisinde çözünürler. Aminlerin seyreltik asitlerde çözünebilmeleri, bunları, suda çözünmeyen ya da baz olmayan başka bileşiklerden ayırmamıza yarayacak uygun kimyasal yöntemler geliştirmemize yardımcı olur. Aminleri, bu özelliklerinden yararlanarak, baz olmayan ve suda çözünmeyen diğer bileşiklerden ayırabiliriz. Amin, sulu asit ile (seyreltik HCl) ekstrakte edilebilir, sonra asidik çözelti bazik hale getirilir ve ardından eter ya da CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilerek geri kazanır.



Amitlerin bazlığı aminlerinkinden çok çok daha az olduğundan, suda çözünmeyen amitler seyreltik sulu HCl, HBr, HI ve H₂SO₄ çözeltilerinde de çözünmezler.



Problem 20.1 ➤ Heksilamini sikloheksandan ayırmak için seyreltik HCl, sulu NaOH ve dietil eterden yararlanarak bir yöntem geliştiriz.

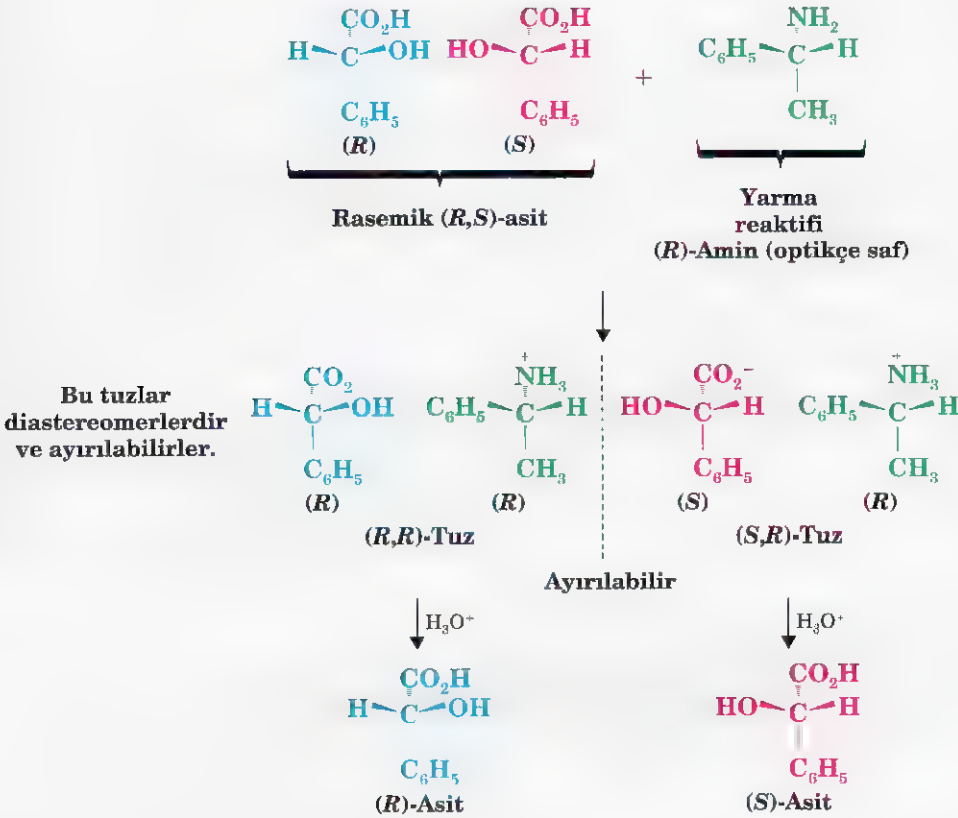
Problem 20.2 ➤ Benzoik asit, p-kresol, anilin ve benzen içeren bir karışımı, asitler, bazlar ve organik çözücüler kullanarak nasıl ayırırsınız?

20.3E Yarma Reaktifi Olarak Aminler

Rasemik karışım halinde bulunan asidik bileşikler enantiyomerlerine yarma için sık sık amin enantiyomerlerinden yararlanır. Bu işlemin kapsadığı ilkeleri, bir organik asidin rasemik şekillerinin yarma reaktifi olarak kullanılan bir aminin (Şekil 20.2) bir enantiyomeri ile nasıl enantiyomerlerine ayrılabilceğini (ayrılabilceğini) göstererek açıklayabiliriz.

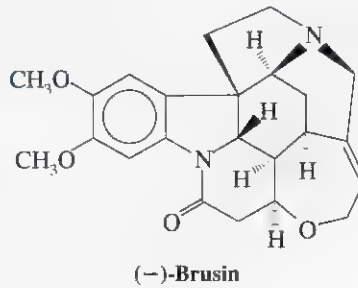
Yarma işleminde asidin rasemik şeklinin bir çözeltisine bir aminin bir tek enantiyomeri, örneğin, (*R*)-1-feniletilamin, ilave edilir. Burada oluşan tuzlar artık birbirinin enantiyomerleri değil, *diastereomerleridir*. (Tuzun asit kısmındaki stereomerkezler birbirinin enantiyomeri olduğu halde, baz kısmının stereomerkezleri değildir.) Bu diastereomerlerin çözünürlükleri farklıdır ve dikkatli bir kristallendirme ile ayrılabilirler. Ayrılan tuz-

lar hidroklorik asitle asitlendirilir ve organik asidin enantiyomerleri ayrı çözücüler içerisinde elde edilir. Amin, çözelti içinde hidroklorür tuzu halinde kalır.



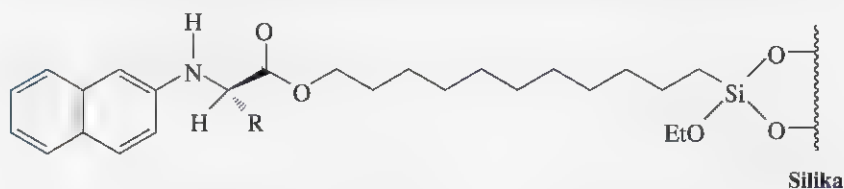
Şekil 20.3 Bir organik asidin rasemik şeklinin optikçe aktif bir amin kullanılarak yarılmaması. Ayrılan diastereomer tuzların asitlendirilmesi asit enantiyomerlerinin çökmesine neden olur (asidin suda çözünmediği varsayılarak) ve yarma reaktifi olan amin sulu çözeltide eşlenik asidi şeklinde kalır.

Yarma reaktifi olarak kullanılacak saf enantiyomerler doğal kaynaklardan çoğu kez kolayca elde edilebilirler. Çünkü, canlı organizmada meydana gelen kiral organik moleküllerin çoğu enzim katalizli tepkimelerle sentezlenir ve tek bir enantiyomer şeklindedir. (–)-Kinin (Altbölüm 20.4), (–)-striknin ve (–)-brusin gibi doğal olarak meydana gelen optikçe aktif aminler rasemik asitleri enantiyomerlerine yarmada sıkça kullanılırlar. Rasemik bazları yarmak için de (+)-ya da (–)-tartarik asit (Altbölüm 5.15B) gibi organik asitlerden yararlanılır.

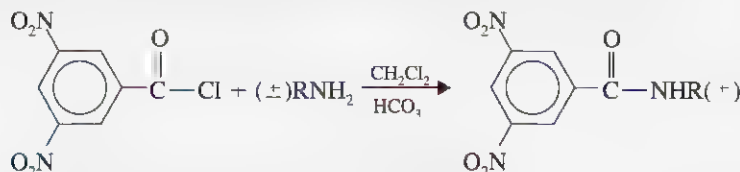


Enantiyomerin HPLC Yarılması

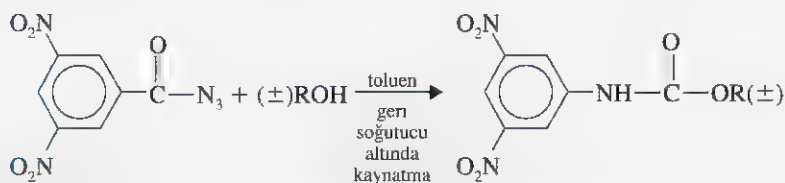
Rasematları yarma tekniklerinden biri, **kiral durağan faz** (CSP) kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile yarmadır. Bu teknik Illinois Üniversitesinden William H. Pirkle tarafından geliştirilmiştir ve rasemik pek çok amin, alkol, amino asit ve benzer bileşiklerin yarılmasında kullanılmıştır. Yerimiz, tekniğin ayrıntılarını vermeye yeterli değildir,* ama, şu kadarını söyleyelim ki, rasemik karışımın bir çözeltisi, gözenekli ve küçük silika boncuklarla doldurulmuş bir kolondan (**Pirkle kolonu**) geçirilir. Kiral grup boncukların yüzeyine kimyasal olarak bağlanır.



Yarılmak istenen bileşik önce 3,5-dinitrofenil grubu içeren bir türevine dönüştürülür. Örneğin, amin, 3,5-dinitrobenzamide çevrilir.



Alkol ise Curtius çevrilmesine (Alt bölüm 20.5E) benzer bir yolla bir karbamata (Alt bölüm 18.10A) dönüştürülür.

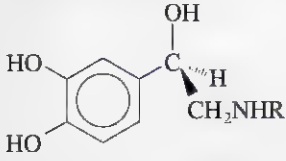


Kiral olan durağan faz, enantiyomerlerden birine diğerinden çok daha sıkı bağlanır. Bağlanma, enantiyomerin alıkonulma süresini artırır ve yarılmayı kolaylaştırır. Bağlanma kısmen 3,5-dinitrofenil türevi ile kiral durağan faz (CSP) arasında hidrojen bağlarıyla olur, ancak türevin elektronca yoksul 3,5-dinitrofenil halkası ile CSP'nin elektronca zengin naftalin halkası arasındaki $\pi-\pi$ etkileşmesi de oldukça önemlidir.

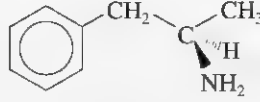
* Bir laboratuvar el kitabına başvurabilir ya da aşağıdaki makaleleri okuyabilirsiniz: Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C.; Mahler, G. S.; Corey, D. E.; Reno, D. S.; Alessi, D. M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4991 – 5000.

20.4 BİYOLOJİK ÖNEMİ OLAN BAZI AMİNLER

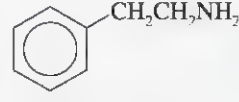
Tıbbî ve biyolojik önemi olan bileşiklerin çoğu amindir. Aşağıda böyle aminlere bazı örnekler verilmiştir.



R = CH₃, Adrenalin (epinefrin)
R = H, Noradrenalin (norepinefrin)



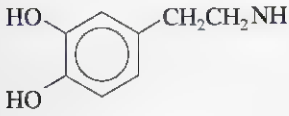
Amfetamin (benzedrin)



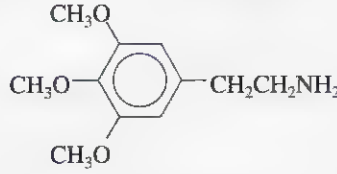
2-Feniletilamin



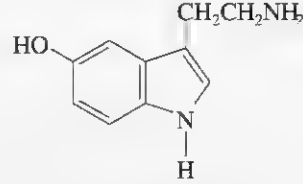
Adrenalin.



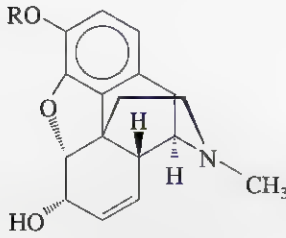
Dopamin



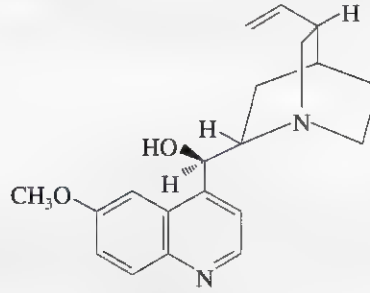
Meskalin



Serotonin



Morfin (R = H)
Kodein (R = CH₃)



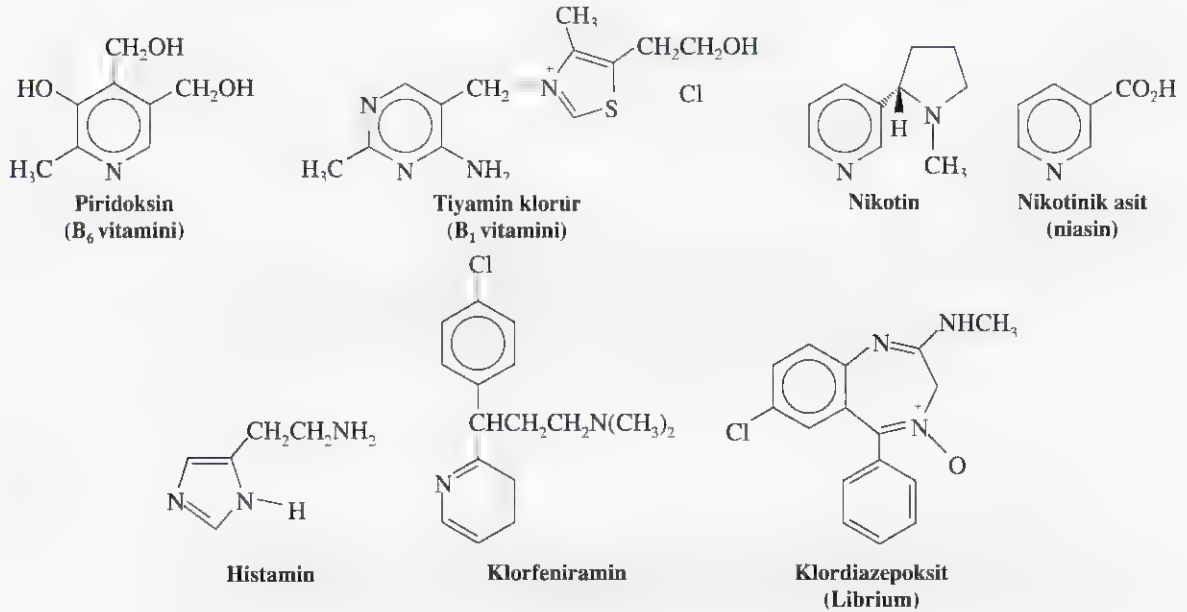
(-)-Kinin

2-Feniletilaminler Pek çok feniletilamin bileşiğinin güçlü fizyolojik ve psikolojik etkileri vardır. Adrenalin ve noradrenalin adrenal salgı bezinden salgılanan iki hormondur. Bir hayvan bir tehlike hissettiğinde kana verilen adrenalin kan basıncını ve kalp atış hızını artırır, akciğerin hava geçiş yollarını genişletir. Bütün bu etkiler hayvanı savaşıma ya da kaçmaya hazırlar. Noradrenalin de kan basıncını artırır ve dürtülerin bir sinir ucundan diğerine geçmesinde görev üstlenir. Dopamin ve serotonin beyindeki önemli sinir iletilicileridir. Beyinde dopamin düzeyindeki anormallikler, Parkinson hastalığı dahil, pek çok psikolojik hastalığa neden olur. Dopamin hareketlerin, motivasyonun ve duyguların kontrolünde ve düzenlenmesinde başlıca rol oynar. Serotonin ilginç bir bileşiktir. Mental olaylarda oldukça önemli bir rolü olduğu, zihinsel aktiviteleri arttırdığı sanılmaktadır. Şizofreni gibi zihinsel bozuklukların serotonin metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Amfetaminin (güçlü bir uyarıcı) ve meskalinin (bir halusinojen) yapıları serotonin, adrenalin ve noradrenalin yapılarına benzer. Hepsi de 2-feniletilamin türevidir (verilen yapısına bakınız). (Serotoninde azot atomu beş üyeli bir halkada benzen halkasına bağlıdır.) Bu bileşiklerin yapı benzerlikleri, fizyolojik ve psikolojik etkilerini de belirlemelidir. Çünkü 2-feniletilamin türevlerinin pek çoğu benzer özellikler gösterir. Örneğin *N*-metilamfetamin ve LSD (liserjik asitin dietilamiti) bunlardan yalnızca ikisidir. İki güçlü analjezik olan morfin ve kodein (Bölüm 13 girişindeki moleküler grafiğe bakınız) de yapılarında birer 2-feniletilamin sistemi taşırlar. [Morfin ve kodein alkaloit adı ve-

rilen (Özel Konu F) bileşiklere birer örnektir. Yapılarında 2-feniletülin sistemini belirlemeye çalışınız].

Vitaminler ve Antihistaminler Aminlerin bir çoğu vitamindir. Bunlardan bazıları nikotinik asit ve nikotinamid (antipellagra faktörleri, Bölüm 12 girişi), piridoksin (B6 vitamini, Bölüm 16 girişi) ve tiyamin klorürdür, (B1 vitamini, bkz. “Tiyaminin Kimyası” Bölüm 18). Nikotin tütünde bulunan zehirli bir alkaloidtir ve sigara alışkanlığını yapan bileşiktir. Başka bir zehirli amin olan histamin vücudun bütün dokularında proteinlere bağlanmış olarak bulunur. Histaminin serbest kalması allerjik tepkimelere ve soğuk algınlığına neden olur. Klorfeniramin bir “antihistamin” ve soğuk algınlığının tedavisinde ilaç bileşeni olarak kullanılır.



Teskin Ediciler Klordiazepoksik yedili bir halka içeren ilginç bir bileşiktir ve en çok kullanılan yatıştırıcılardan biridir. (Klordiazepoksik *N*-oksit halinde pozitif bir azot atomu da taşır.)

Sinir ileticileri Sinir hücreleri diğer sinir hücreleri ile **sinaps** denen bağlantı yerlerine veya yarıklara sahiptirler. Sinir dürtüleri bu bağlantı yerlerinde (sinapslarda) **sinir ileticileri** denen kimyasal bileşikler tarafından taşınırlar. Asetilkolin (aşağıdaki tepkimeye bakınız) *cholinergic synapses* denilen yerde önemli bir sinir ileticisidir. Bu bileşik bir kuaterner amonyum grubu taşır. Küçük molekülü ve iyonik yapıda olduğundan, suda çok çözünür ve kolay difüzenir. Bu özellikleri onun sinir ileticisi olmasına yardımcıdır. Asetilkolin molekülleri, sinapslardan önceki bölgedeki zar tarafından, yaklaşık 104 molekülü paketler halinde nöronlara verilirler. Bu molekül paketi, iki sinir arasında, bir sinir hücresinden diğerine difüzenir.



Elektriksel iletimi tetikleyen sinir dürtülerini sinapslar üzerinden taşıyan asetilkolin molekülleri, arkadan gelen dürtünün ulaşmasına fırsat tanımak amacıyla birkaç milisaniye içinde (koline) hidroliz olmalıdır. Bu hidroliz *asetilkolinesteraz* denen çok etkin bir enzim tarafından katalizlenir.

Kasların sinaps sonrası zarları üzerinde bulunan asetilkolin alıcıları bazı ölümcül sinir zehirleyicilerin hedefi durumundadır. Bunların bazıları bölümün başında anlatılmıştır.

20.5 AMİNLERİN ELDESİ

20.5A Nükleofilik Yer Değiştirme Tepkimeleri Üzerinden

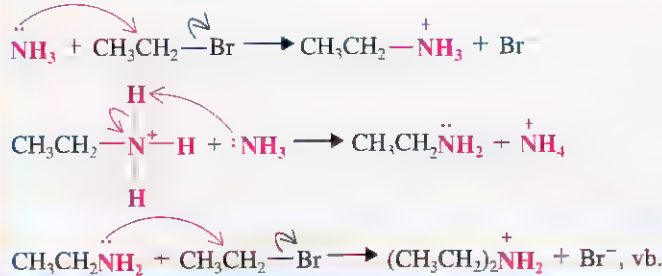
Amonyakın Alkilleme Birincil aminlerin tuzları, amonyak ve alkil halojenürlerden nükleofilik yer değiştirme tepkimeleriyle elde edilebilirler. Amin tuzlarının bir baz ile etkileştirilmesi birincil aminleri verir.



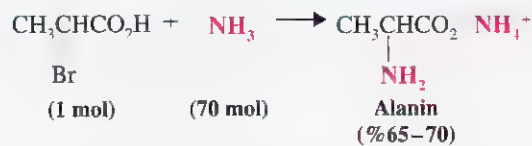
Bu yöntem, aminlerin çoklu alkillemeleri nedeniyle, sentezlerde sınırlı bir uygulamaya sahiptir. Örneğin, etil bromür ve amonyaktan oluşan etilaminyum bromür, ortamdaki amonyakla tepkimeye girerek başlangıçta etilamin verir. Etilamin tıpkı amonyak gibi bir nükleofildir ve etil bromürle tepkiyerek dietilaminyum bromür oluşturur. Eğer ortamda aşırı alkil halojenür varsa, bu alkilleme ve proton aktarımının tekrarlanmasıyla, bir miktar üçüncül amin ve hatta biraz da kuaterner amonyum tuzu meydana gelir.

Tepkime için Bir Mekanizma

NH₃'ün Alkilleme

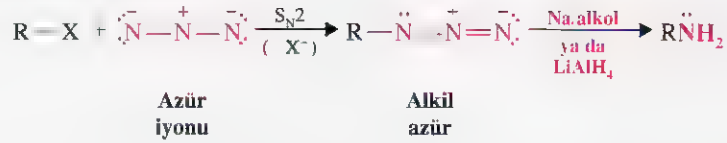


Çoklu alkilleme, ortama aşırı amonyak ilave edilerek en aza indirilebilir. (Niçin?) 2-Bromopropanoik asitten alanin sentezi bu tekniğe bir örnektir.



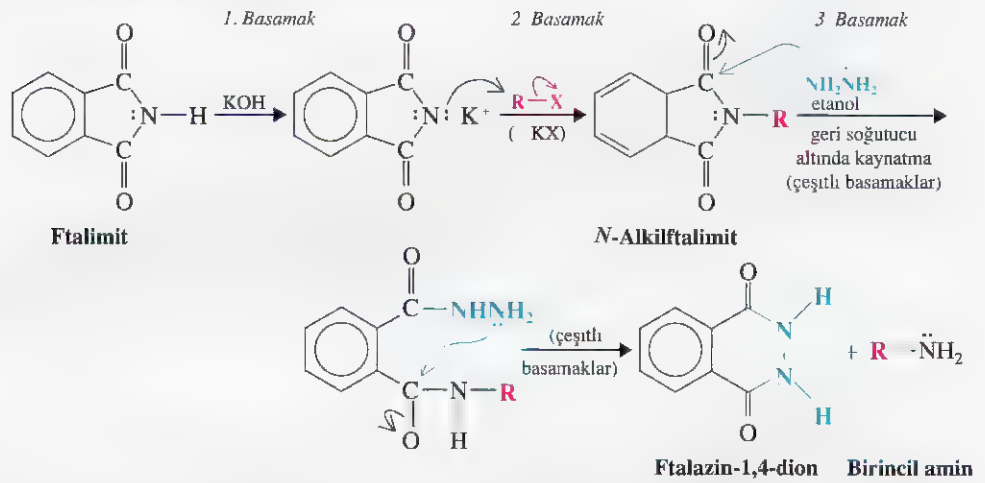
Azür İyonunun Alkilleme ve İndirgenmesi Alkil halojenürlerin azür iyonu ile nükleofilik yer değiştirme tepkimesine sokulup alkil azürlerin (R-N₃) elde edilme-

si, sonra bu alkil azürlerin,



sodyum ve bir alkol ya da lityum alüminyum hidrür yardımıyla birincil aminlere indirgenmesi birincil amin eldesinde daha uygun bir yöntemdir. *Uyarı:* Alkil azürler patlayıcıdır. Küçük molekül kütelli alkil azürler izole edilmemeli, çözelti içinde tutulmalıdır.

Gabriel Sentezi Birincil aminler potasyum ftalimitten (aşağıdaki tepkimeye bakınız) çıkılarak, *Gabriel sentezi* denen bir yöntemle de sentezlenebilirler. Bu yöntemde, alkil halojenür ile amonyak arasında meydana gelen çoklu alkillenme karmaşası görülmez, tek bir birincil amin elde edilir.



Ftalimit oldukça asidiktir ($\text{pK}_a = 9$). Potasyum hidroksitle tepkimeye girer ve potasyum ftalimite dönüşür (1. basamak). Ftalimit anyonu güçlü bir nükleofil olduğundan bir alkil halojenür ile S_N2 mekanizmasına göre etkileşir ve N-alkilftalimit verir (2. basamak). Bu noktada N-alkilftalimit sulu asit ya da bazla hidroliz edilebilirse de, hidroliz bu koşullarda zordur. Bu nedenle, N-ftalimitin etanol içerisinde hidrazin (NH₂NH₂) ile geri soğutucu altında kaynatılması sık sık başvurulan bir yöntemdir (3. basamak). Buradan bir birincil amin ve ftalazin-1,4-dion elde edilir.

Gabriel sentezi ile amin eldesi, beklediğimiz gibi, metil, birincil ve ikincil alkil halojenürlerin kullanılmasıyla sınırlıdır. Çünkü üçüncül alkil halojenürler 2. basamakta yer değiştirme değil, hemen tümüyle ayrılma tepkimesi verirler.

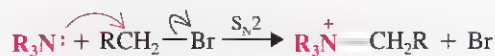
Problem 20.3

- Ftalimitin asit özelliği göstermesinin başlıca nedeni, ftalimit iyonunun rezonans yapılarına sahip olmasıdır. (a) Ftalimit iyonunun rezonans yapılarını yazınız. (b) Ftalimitin asitliğini benzamitin asitliği ile karşılaştırınız. Hangisi daha güçlü asittir, neden? (c) Gabriel sentezinde 2. basamaktan sonra çeşitli basamaklar gösterilmiştir. Bu basamaklar için kabul edilebilir mekanizmalar öneriniz.

Problem 20.4

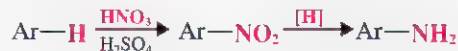
- Gabriel sentezi ile benzilamin elde ediniz.

Üçüncül Aminlerin Alkilenmesi Üçüncül aminlerin metil halojenür ya da birincil halojenürlerle alkilenmesinde çoklu alkilenme sorunu yoktur. Aşağıdakine benzer tepkimeler iyi bir verimle gerçekleşir.



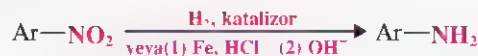
20.5B Aromatik Aminlerin, Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesiyle Eldesi

Aromatik aminlerin eldesinde en çok uygulanan yöntem, aromatik bileşiklerin nitrolanması ve sonra nitro grubunun amino grubuna indirgenmesidir.

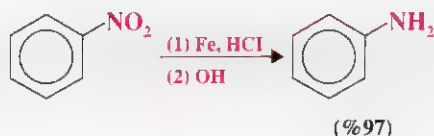


Aromatik halkaların nasıl nitrolandığını ve bu işlemin pek çok halkaya uygulanabileceğini Bölüm 15'te gördük. Nitro gruplarının aminlere indirgenmesi çeşitli yollarla yapılabilir. En sık uygulanan yöntem, katalitik hidrojenleme ya da nitro bileşiğinin bir asit ve demir tozu ile tepkimeye sokulmasıdır. Asit yanında çinko, kalay ya da $SnCl_2$ gibi bir metal tuzu da kullanılabilir. Nitro grubu amino grubuna indirgenirken $6e^-$ alır.

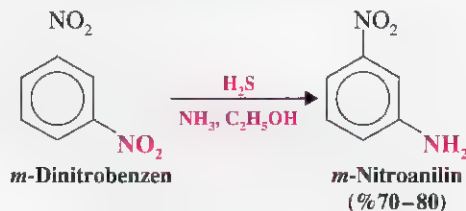
Genel Tepkime



Özel Örnekler

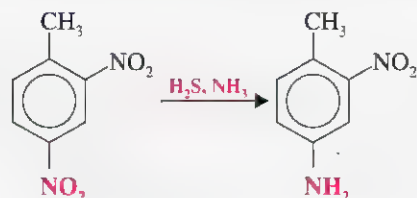


İki nitro grubundan birinin seçimli indirgenmesi çoğu kez sulu amonyak (ya da alkol) içerisinde hidrojen sülfür ile gerçekleştirilir.

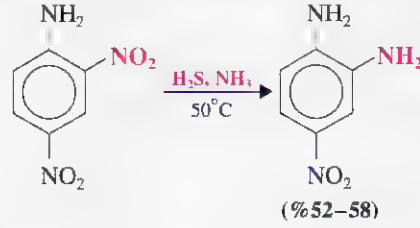


Bu yöntem uygulanırken hidrojen sülfür miktarı dikkatle ayarlanmalıdır. Çünkü hidrojen sülfürün aşırısı birden çok nitro grubunu indirgeyebilir.

Hangi nitro grubunun indirgeneceğini önceden belirlemek çoğu kez mümkün değildir. Ama 2,4-dinitrotoluen hidrojen sülfür ve amonyak ile etkileştirildiğinde 4-nitro grubu indirgenir:

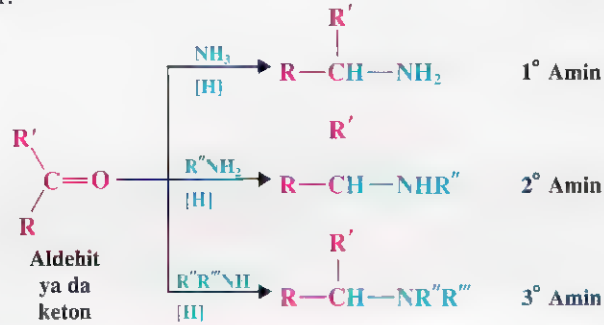


Buna karşılık, 2,4-dinitroanilin'in 2-nitro grubu indirgenir.



20.5C İndirgeyerek Aminleme Yöntemi ile Birincil, İkincil ve Üçüncül Aminlerin Eldesi

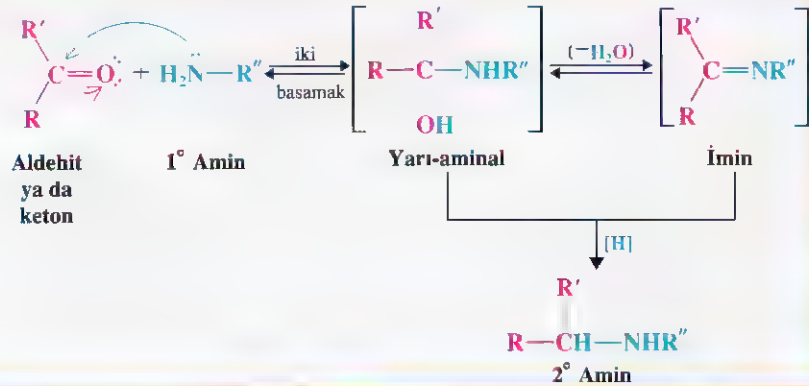
Aldehit ve ketonların amonyak ya da bir amin varlığında katalitik olarak ya da kimyasal indirgenmesi aminleri verir. Birincil, ikincil ve üçüncül aminler aşağıdaki gibi sentezlenebilirler.



Aldehit ve ketonların **indirgenerek aminlenmesi** (ya da aminlerin *indirgenerek alkillenmesi*) denen bu işlem, aşağıda verilen bir (1° amin için verilen) genel mekanizma üzerinden yürüyor gibi görünmektedir.

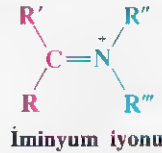
Tepkime için Bir Mekanizma

İndirgeyerek Aminleme



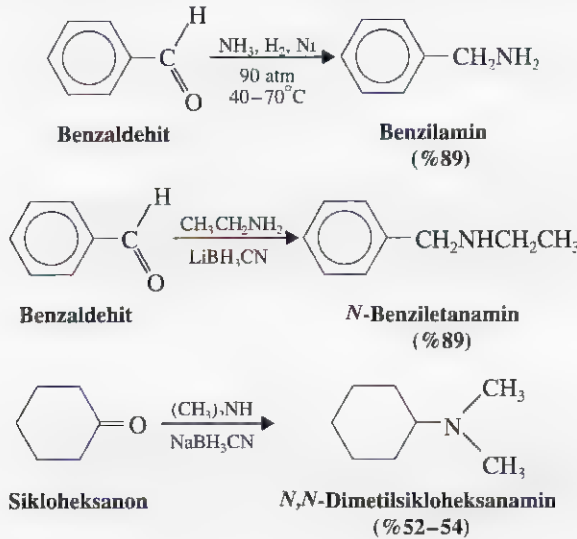
Amonyak ya da birincil amin kullanıldığında ürüne iki yoldan gidilebilir: Yarı-asetale benzeyen ve yarı-aminal denen bir amino alkol üzerinden ya da bir imin üzerinden.

İkincil amin kullanıldığında imin oluşmaz. Bu yüzden, tepkime yarı-aminal ya da iminyum iyonu üzerinden yürür.



İminlerin önemini
Altbölüm 16.8'de
"Piridoksal Fosfatın
Kimyası"nda (B₆ vitamini)
gördük.

Kullanılan indirgen, hidrojen ve bir katalizör (Ni gibi) ya da NaBH₃CN veya LiBH₃CN'dir (sodyum veya lityum siyanoborhidrür). Son iki indirgen NaBH₄'e benzer ve indirgeyerek aminlemede oldukça etkindir. Aşağıda bu tip tepkimelere üç örnek verilmiştir:



Aşağıdaki aminleri indirgeyerek aminleme yöntemiyle nasıl sentezleyebileğinizi gösteriniz.



(Amfetamin)

Problem 20.5

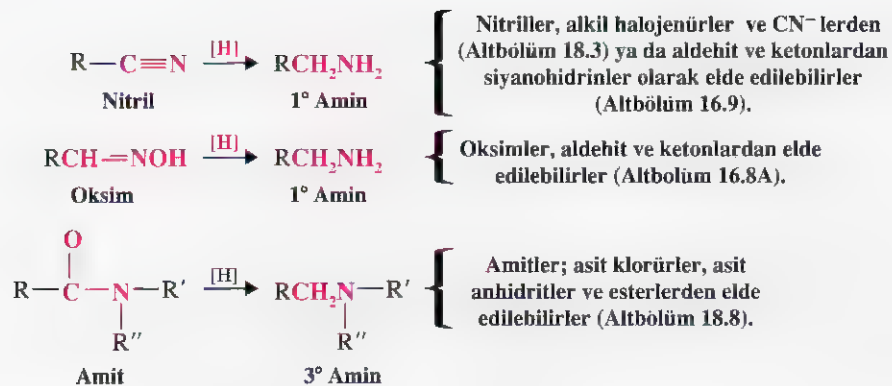
$\begin{array}{c} \text{R}' \\ | \\ \text{RCHNH}_2 \end{array}$ tipindeki aminlerin eldesinde ketonların indirgen aminlenmesi, alkil

halojenürlerin amonyakla etkileştirilmesinden daha iyi bir yöntemdir. Neden?

Problem 20.6

20.5D Birincil, İkincil ve Üçüncül Aminlerin Nitril, Oksim ve Amitlerin İndirgenmesi ile Eldesi

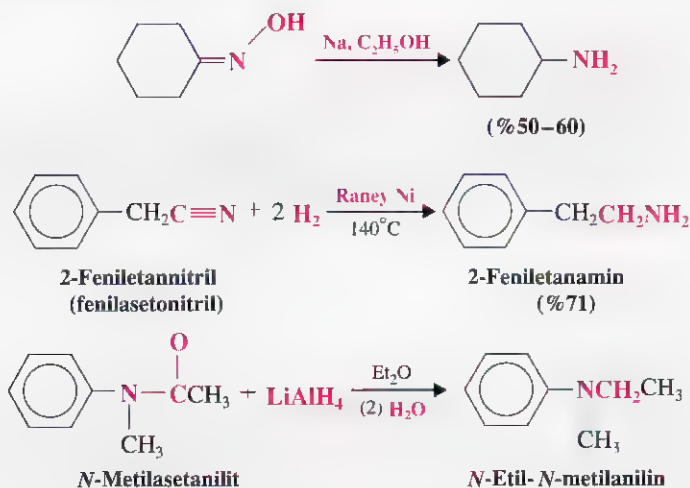
Nitriller, oksimler ve amitler aminlere indirgenebilirler. Nitril ve oksimlerin indirgenmesi birincil aminleri, amitlerin indirgenmesi, amidin yapısına göre birincil, ikincil veya üçüncül aminleri verebilir.



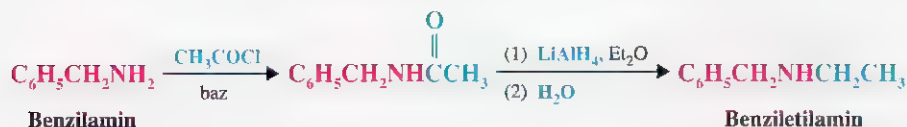
(Son örnekte $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$ ise ürün birincil amin; yalnızca $\text{R}' = \text{H}$ ise ürün 2° amindir.)

Bütün bu indirgemeler hidrojen ve bir katalizörle ya da LiAlH_4 ile yapılabilir. Oksimler alkol içerisinde sodyumla da elverişli şekilde indirgenirler.

Bazı örnekler şunlardır:



Bir amidin indirgenmesi, bir **aminin monoalkillenmesinde** son adımdır. İşlem, gerçekte, bir aminin bir açıl klorür ya da asit anhidrit ile açılmesi ile başlar, elde edilen amit, sonra lityum alüminyumhidrür ile indirgenir. Örneğin:

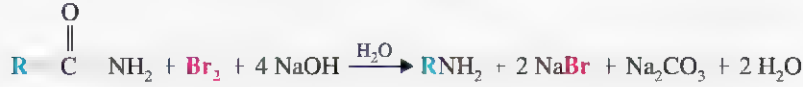


Problem 20.7

- Aşağıdaki dönüşümleri bir amit, oksim ya da nitrillerin indirgenmesinden yararlanarak nasıl gerçekleştirebilirsiniz?
- Benzoik asit \longrightarrow benziletilamin
 - 1-Bromopentan \longrightarrow heksilamin
 - Propanoik asit \longrightarrow tripropilamin
 - Bütanon \longrightarrow sek-bütilamin

20.5E Birincil Aminlerin Hofmann ve Curtius Çevrilmeleri ile Eldesi

Azot üzerinde süstitüent taşımayan amitler, sodyum hidroksit çözeltisi içerisinde klor ya da bromla tepkimeye girerek, *Hofmann çevrilmesi* ya da *Hofmann küçültmesi* olarak bilinen bir tepkime üzerinden aminleri verilir:

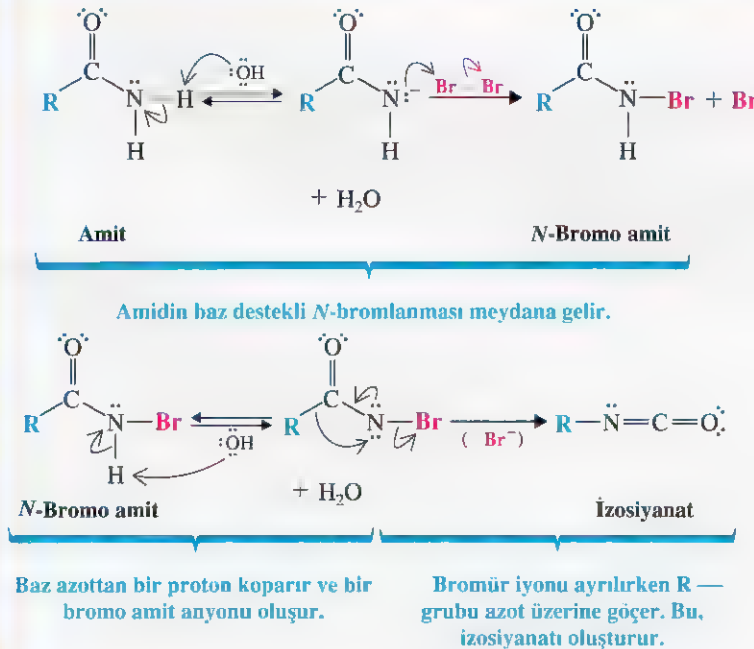


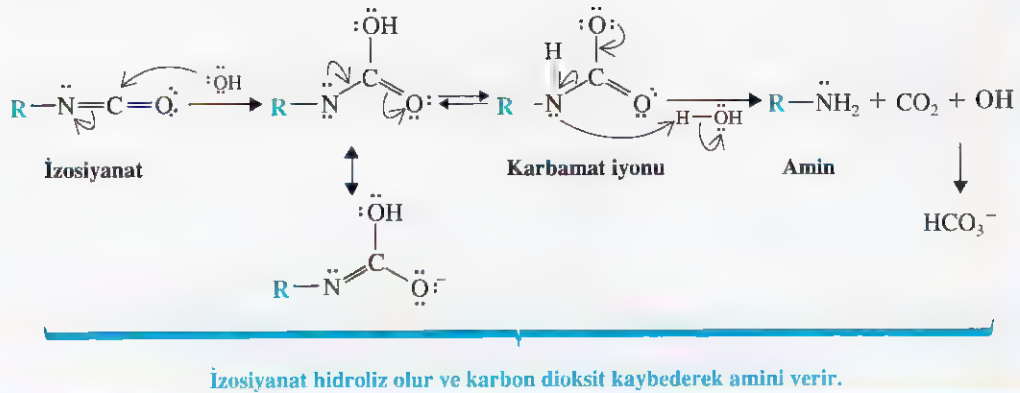
Bu tepkimeyi incelediğimizde, amidin karbonil karbon atomunu (CO_3^{2-} olarak) yitirdiğini yine amidin R grubunun amin azotuna bağlandığını görürüz. Bu yol ile elde edilen birincil aminler 2° ve 3° amin safsızlıklarını içermezler.

Bu ilginç tepkimenin mekanizması aşağıdaki şemada görülmektedir. Amit, ilk iki basamakla, baz etkisiyle, ketonların Altbölüm 17.38'de incelediğimiz bazik halojenlenmesine benzer şekilde bromlanır. [Amidin elektron çekici açıl grubu, amit hidrojenlerini amininkilerine göre çok daha asidik yapar.] Sonra, *N*-bromo amit, hidroksit iyonu ile tepkimeye girer ve bir anyon oluşturur. Bu anyon da bir bromür iyonu kaybederek bir izosiyanata (Altbölüm 18.10A) çevrilir. Bu çevrilmede, R-grubunun elektronları ile birlikte açıl karbonundan azot atomuna göçmesi ile bromür iyonunun ayrılması eşzamanlıdır. Tepkime karışımında oluşan izosiyanat, sulu baz çözeltisi tarafından hemen karbamat iyonuna hidroliz edilir. Karbamat iyonu da kendiliğinden karbon dioksit kaybeder ve amini verir.

Tepkime için Bir Mekanizma

Hofmann Çevrilmesi

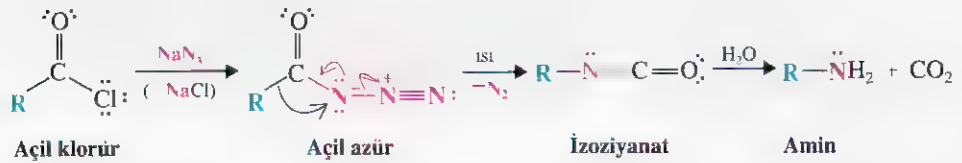




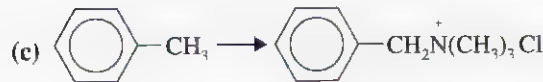
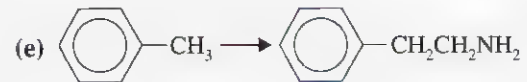
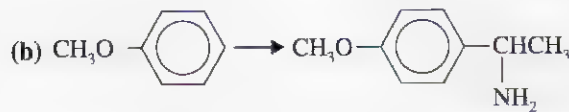
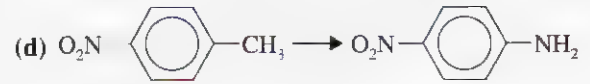
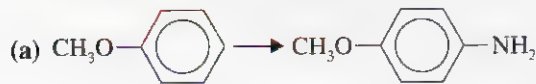
Bu mekanizmanın ilk iki basamağını incellerseniz, tepkimenin gerçekleşebilmesi için başlangıçta amidin azot üzerinde iki hidrojen taşıması gerektiğini görürsünüz. Sonuç olarak, Hofmann çevrilmesini ancak RCONH_2 yapısındaki amitler verir.

Stereomerkezi karbonil grubuna doğrudan bağlı optikçe aktif amitlerin Hofmann çevrilmesinin incelenmesi, bu tepkimede *konfigürasyonun korunduğunu* göstermiştir. Buna göre R grubu azota, elektronları ile birlikte, *fakat devrilme* olmaksızın geçer.

Curtius çevrilmesi, açıl azürlerin verdiği bir çevrilmedir. Hofmann çevrilmesinde olduğu gibi, Curtius çevrilmesinde de R — grubunun açıl karbonundan azota göçmesiyle, ayrılan grubun ayrılması eşzamanlıdır. Ancak, burada ayrılan grup N_2 'dir (N_2 oldukça kararlı olması, gerçekten bazik olmayan ve bir gaz halinde kendiliğinden uzaklaşması nedeniyle bütün ayrılan grupların en iyisidir). Açıl azürler, açıl klorürlerin sodyum azür ile tepkimesinden kolayca elde edilebilirler. Açıl azürün ısıtılmasıyla çevrilme gerçekleşir ve izosiyanat oluşur. Ortama suyun ilave edilmesi izosiyanatın hidroliz olmasına ve dekarboksilasyonuna yol açar.



Problem 20.8 ➤ Aşağıdaki dönüşümleri, her biri için farklı ve en iyi yöntemi kullanarak gerçekleştiriniz:



20.6 AMİNLERİN TEPKİMLERİ

Aminlerin bazı önemli tepkimeleri ile daha önceki kısımlarda karşılaştık. Birincil, ikincil ve üçüncül aminlerin *baz* olarak davrandıklarını Altbölüm 20.3'te gördük. Altbölüm 20.5'te *alkilleme tepkimelerinde* ve Bölüm 18'de *açılleme tepkimelerinde* nükleofil olduklarını belirttik. Bölüm 15'te ise amino grubunun güçlü bir *etkinleştirici* ve *orto-pa-ra* yönlendirici grup olduğunu anlattık.

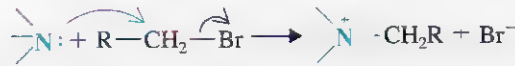
Aminlerin bütün bu tepkimeleri verebilmesi, kısacası amin kimyasının temeli; azotun, üzerindeki elektron çiftini başka atomlarla ortaklaşabilme özelliğine dayanır.

Asit-Baz Tepkimeleri



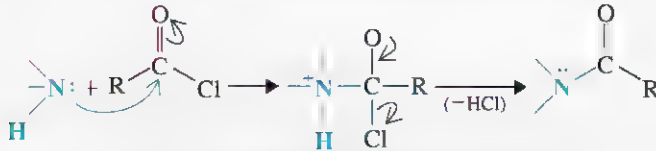
Amin bir baz olarak davranır.

Alkilleme



Amin, alkilleme tepkimelerinde bir nükleofildir.

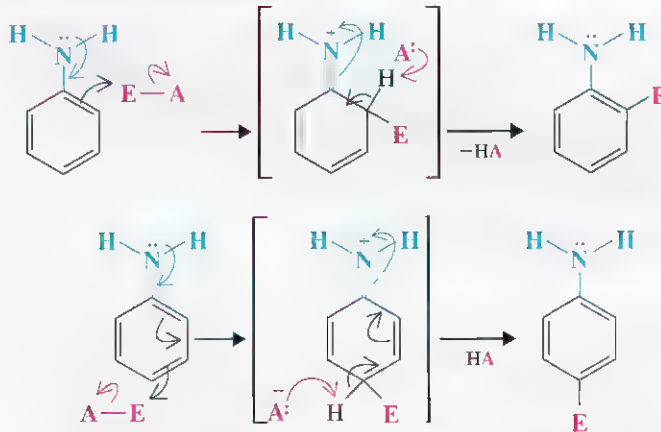
Açılleme



Amin, açılleme tepkimelerinde bir nükleofildir.

Yukarıdaki tepkimeler aminin bir elektrofile elektron çifti vererek bir nükleofil olarak davrandığı kimyasal olaylara örnektir. Aşağıdaki örnek ise azotun rezonans ile elektron çifti vererek *karbon* atomlarını nükleofil haline getirmesini gösterir:

Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme



Amino grubu aromatik elektrofilik yer değiştirme tepkimelerinde etkinleştirici bir gruptur ve orto-pa-ra yönlendiricidir.

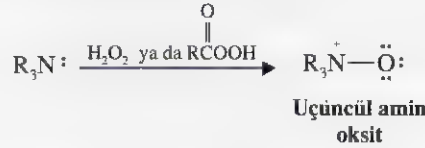
Önceki kısımlarda verilen amin kimyasını gözden geçirin ve yukarıda belirtilen tepkimelere örnekler veriniz.

Problem 20.9

20.6A Aminlerin Yükseltgenmesi

Birincil ve ikincil alifatik aminler, çoğu kez yararlı ürünler vermezlerse de yükseltgenebilirler. Sık sık karmaşık yan tepkimeler meydana gelir ve kompleks karışımlar elde edilir.

Üçüncül aminler amin oksitlere yükseltgenebilirler. Bunlara dönüşüm hidrojen peroksit ya da bir peroksi asit kullanılarak yapılabilir.

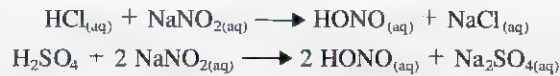


Üçüncül amin oksitler, Altbölüm 20.13B'de belirtildiği gibi, yararlı ayrılma tepkimele-ri verirler.

Arilaminler, hava oksijeni dahil, çeşitli yükseltgenlerle çok kolay yükseltgenirler. Yükseltgenme yalnızca amino grubu ile sınırlı değildir, halka da yükseltgenir. (Amino grubunun elektron verme özelliği halkayı elektronca zenginleştirir ve yükseltgenmeye yatkın duruma getirir.) Aromatik halkada amino grubu bulunduğu zaman, halka üzerindeki diğer grupların yükseltgenmesi gerçekleşmez. Çünkü böyle durumlarda önce halka yükseltgenir.

20.7 AMİNLERİN NİTRÖZ ASİTLE TEPKİMELERİ

Nitröz asit (HONO) zayıf ve kararsız bir asittir. Genellikle, tepkime ortamında, sodyum nitrit (NaNO_2) ile kuvvetli bir asidin sulu çözeltisinin etkileştirilmesinden elde edilir.



Nitröz asit her sınıf aminle tepkime verir. Elde edilecek ürün, aminin birincil, ikincil ya da üçüncül olmasına bağlı olduğu kadar, aminin alifatik ya da aromatik almasına da bağlıdır.

20.7A Birincil Alifatik Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

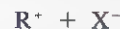
Birincil alifatik aminler nitröz asit ile, *diazolama* denilen bir tepkime verirler. Oluşan ürünler çok kararsız alifatik **diazonyum tuzlarıdır**. Alifatik diazonyum tuzları düşük sıcaklıklarda bile hemen bozunurlar ve azot gazı çıkışıyla birlikte karbokasyonlar oluştururlar. Bu karbokasyonlar proton yitirerek alkenleri, H_2O ile tepkiyerek alkoller ve X ile tepkiyerek alkil halojenürleri verirler.

Genel Tepkime



1° Alifatik
amin

Alifatik diazonyum tuzları
(çok kararsız)



Alkenler, alkoller, alkil halojenürler

Alifatik birincil aminlerin diazolanmasının sentezlerde fazla bir önemi yoktur. Çünkü karmaşık bir ürünler karışımı verirler. Bununla birlikte, açığa çıkan azot kantitatifdir ve bu nedenle, alifatik birincil aminlerin diazolanması analitik amaçlarla kullanılabilir. Ayrıca, bu yolla karbokasyonlar üretilip, suda, asetik asitte ve başka çözücülerdeki davranışları incelenebilir.

20.7B Birincil Arilaminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

Aminlerin nitröz asitle verdiği en önemli tepkime birincil arilaminlerde olanıdır. Bunun nedenini Altbölüm 20.8'de göreceğiz. Birincil arilaminler nitröz asitlerle tepkimeye girerek arendiazonyum tuzlarını verirler. Arendiazonyum tuzları da çok kararlı olmamakla birlikte, alifatik diazonyum tuzlarına göre çok daha kararlıdır. Tepkime karışımının sıcaklığı 5° C'un altında tutulduğunda, çözelti içerisinde belirli bir süre kararlı kalabilirler.



Birincil arilamin

Arendiazonyum tuzu
(5°C'un altında kararlı)

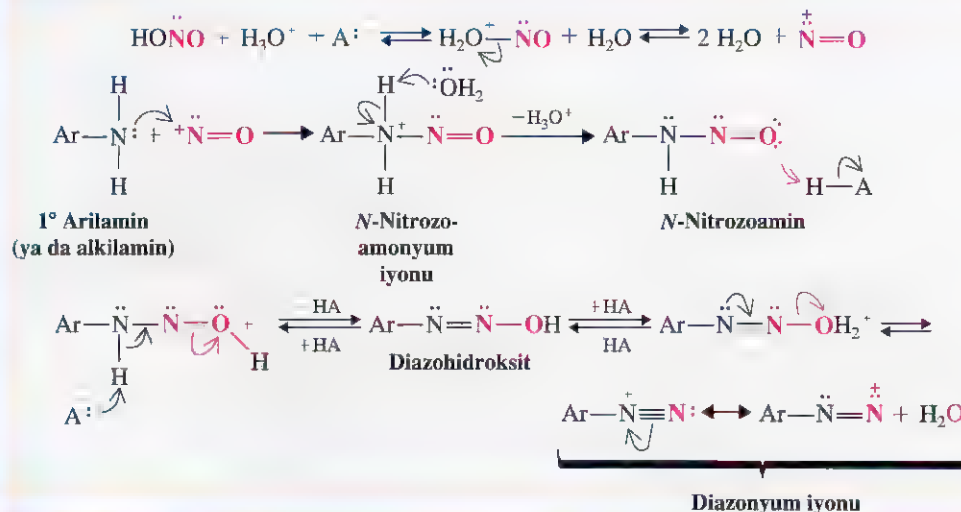
Bir birincil aminin diazolanması bir dizi basamakla gerçekleşir. Nitröz asit, güçlü bir asit etkisiyle ^+NO iyonlarına dönüşür. Bu iyonlar aminin azot atomuyla tepkimeye girer ve bir ara ürün olarak kararsız *N*-nitrozoamonyum iyonunu verir. Bu ara ürün de bir proton kaybeder ve *N*-nitrozoamin dönüşür. Sonra, *N*-nitrozoamin, keto-enol tautomerleşmesine benzer şekilde diazohidroksite tautomerleşir. Diazohidroksit de asit varlığında bir su molekülü kaybederek diazonyum iyonunu oluşturur.



Birincil arilaminler aril diazonyum iyonları üzerinden aril halojenürlerle, nitrillerle ve fenollere dönüşebilirler (Altbölüm 20.8).

Tepkime için Bir Mekanizma

Diazolama



Birincil arilaminlerin diazolama tepkimeleri oldukça önemlidir. Çünkü diazonyum grubu ($-\text{N}^+\equiv\text{N}:^-$) diğer fonksiyonel gruplarla yer değiştirebilir. Bu tepkimeleri Altbölüm 20.8'de inceleyeceğiz.

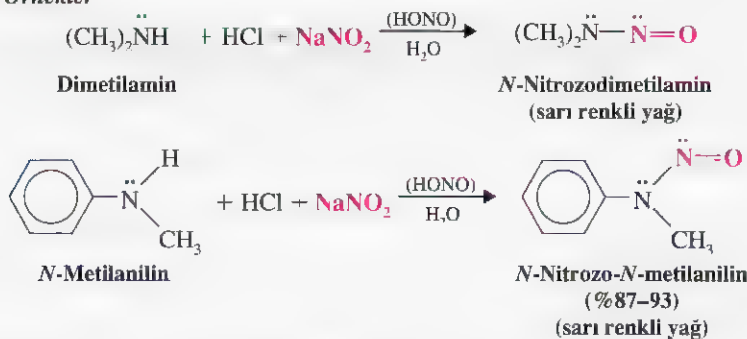
N-Nitrozoaminler

N-Nitrozoaminler çok güçlü karsinogenlerdir. Bir çok yiyecekte, özellikle sodyum nitrit katılarak korunan pişirilmiş etlerde bulunabilir. Etlere ve et ürünlerine, *Clostridium botulinum*'un (botulinus zehirini üreten bakteri) üremesini ve kırmızı etin kahverengiye dönüşmesini önlemek için çoğu kez sodyum nitrit katılır. (Botulinus zehirinden ileri gelen gıda zehirlenmesi çoğu kez öldürücüdür.) Sodyum nitrit, asit ya da ısı etkisinde, ette her zaman var olan aminlerle *N*-nitrozoamin verir. Örneğin, pişmiş domuz pastırmasının *N*-nitrozodimetilamin ve *N*-nitrozopirrolidin içerdiği görülmüştür. Yiyeceklerdeki nitritler aminlerle, midedeki asitin etkisiyle de tepkimeye girerek nitrozaminler oluşturabilirler. 1976'da, kızarmış ette izin verilen nitrit miktarı 200 ppm'den 50-150 ppm'e düşürülmüştür. Nitritler (ve bakteriler tarafından nitritlere dönüştürülebilir nitratlar) birçok gıdada doğal olarak da bulunurlar. Sigara dumanının *N*-nitrozodimetilamin içerdiği bilinmektedir. Günde bir paket sigara içen kişi yaklaşık 0,8 µg *N*-nitrozodimetilamin solumaktadır ve sigara içilen yerlerde bulunanlar için bu daha da fazladır.

20.7C İkincil Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

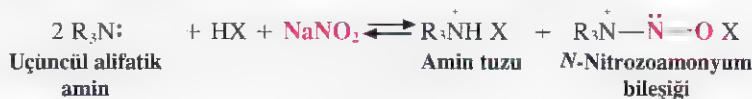
İkincil alkil ve aril aminlerin her ikisi de nitröz asitle etkileşerek *N*-nitrozoaminleri verirler. **N-Nitrozoaminler** tepkime karışımından genellikle sarı yağimsı bir sıvı olarak ayrılırlar.

Özel Örnekler



20.7D Üçüncül Aminlerin Nitröz Asitle Tepkimeleri

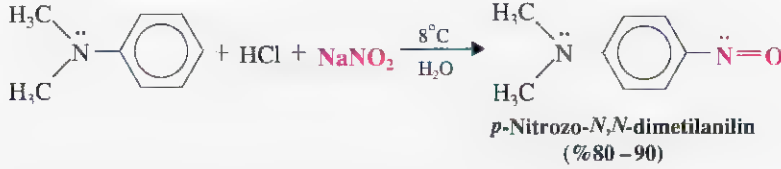
Üçüncül alifatik aminler nitröz asit ile karıştırıldığında; üçüncül amin, bu aminin tuzu ve *N*-nitrozoamonyum bileşiği arasında bir denge meydana gelir.



N-Nitrozoamonyum bileşikleri düşük sıcaklıklarda kararlı olmakla birlikte, yüksek sıcaklıklarda ve sulu asit çözeltilerinde bozularak aldehit ve ketonları verirler. Ancak bu tepkimenin sentezlerde fazla önemi yoktur.

Üçüncül arilaminler nitroz asitle tepkiyerek *C*-nitrozo aromatik bileşikler verirler. Para konumu boş ise nitrozo grubu hemen tümüyle oraya bağlanır, eğer değilse orto konumuna yönelir. Bu tepkime (Problem 20.10'a bakınız) elektrofilik aromatik yer değiştirmenin başka bir örneğidir.

Özel Örnek



N,N-Dimetilanilinin para-nitrozolanmasının (*C*-nitrozolanması), NO^+ iyonlarının elektrofilik atağı ile yürüdüğüne inanılmaktadır. (a) NaNO_2 ve HCl 'nin sulu çözeltisinde NO^+ iyonlarının nasıl meydana geldiğini gösteriniz. (b) *N,N*-Dimetilanilinin *p*-nitrozolanma mekanizmasını yazınız. (c) Üçüncül aromatik aminler ve fenoller *C*-nitrozolanma verirler. Oysa diğer benzen türevleri vermezler. Bu farkı nasıl açıklarsınız.

Problem 20.10

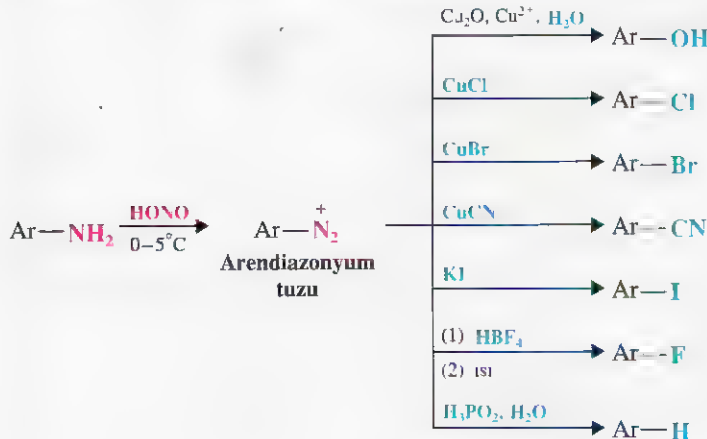
20.8 ARENDIAZONYUM TUZLARININ YER DEĞİŞTİRME TEPKİMLERİ

Diazonyum tuzları aromatik bileşiklerin sentezi için çok kullanışlı ara ürünlerdir. Çünkü, diazonyum grubu $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$ ve $-\text{H}$ dahil, pek çok atom ve grupla yer değiştirebilir.

Diazonyum tuzları hemen her zaman aromatik birincil aminlerin diazolanması ile elde edilirler. Birincil arilaminler ise, doğrudan nitrolama tepkimeleri ile elde edilen nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle sentezlenebilirler.

20.8A Diazonyum Tuzlarının Kullanımını İçeren Sentezler

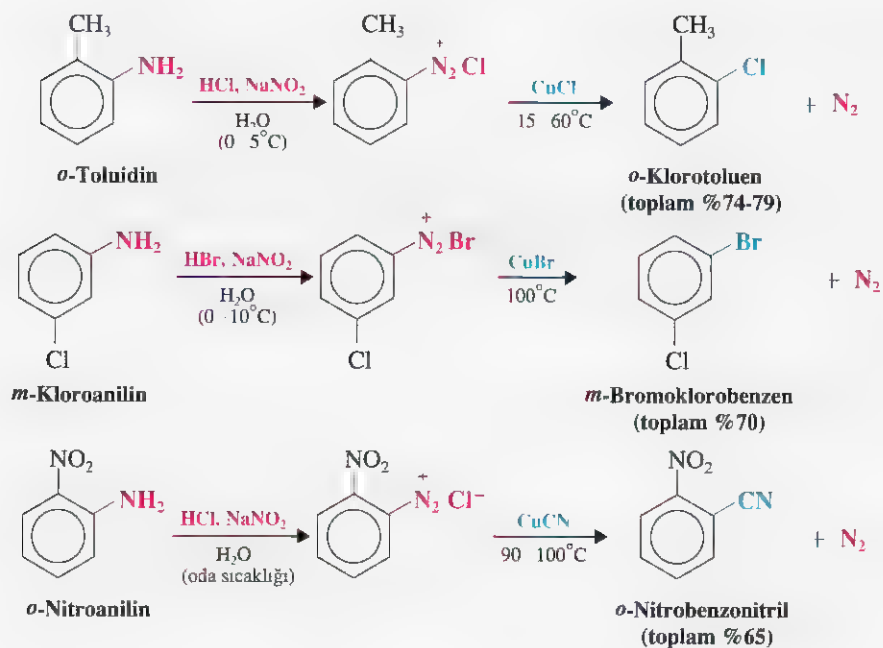
Arendiazonyum tuzlarının çoğu $5 - 10^\circ\text{C}$ 'un üzerinde kararsızdırlar ve kurutulduklarında patlarlar. İyi ki, çoğu diazonyum tuzu, izole edilmeden yer değiştirme tepkimeleri verebilir. Karışıma CuCl , CuBr , KI , vb. gibi reaktifler ilave etmek ve hafifçe ısıtmak yeterlidir. Bu arada yer değiştirme tepkimesi gerçekleşir ve azot gazı açığa çıkar.



Yalnızca —F ile yer değiştirmede diazonyum tuzunu izole etmemiz gerekir. Bunun için karışıma HBF_4 ekleriz ve az çözünen, nispeten kararlı arendiazonyum floroborat, $\text{ArN}_2^+ \text{BF}_4^-$, çökeleğini elde ederiz.

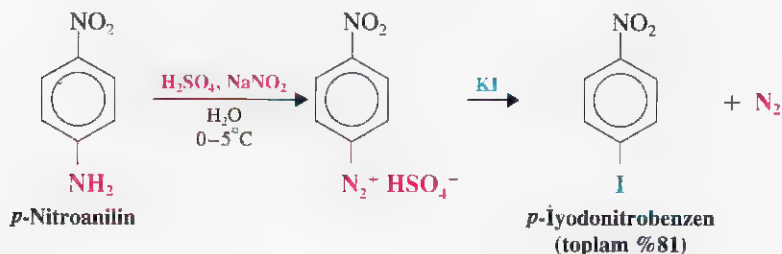
20.8B Sandmeyer Tepkimesi: Diazonyum Grubunun —Cl, —Br ve —CN ile Yer Değiştirmesi

Arendiazonyum tuzları bakır(I) klorür, bakır(I) bromür ve bakır(I) siyanür ile tepkimeye girerek, sıra ile, —Cl, —Br ve —CN ile diazonyum grubunun yer değiştirmiş olduğu ürünleri verirler. Bu tepkimeler genellikle *Sandmeyer tepkimeleri* olarak bilinir. Aşağıda bunlara çeşitli örnekler verilmiştir. Bu yer değiştirmelerin mekanizmaları tam olarak anlaşılmış değildir, ama iyonlar üzerinden değil, radikaller üzerinden yürüdüğüleri sanılmaktadır.



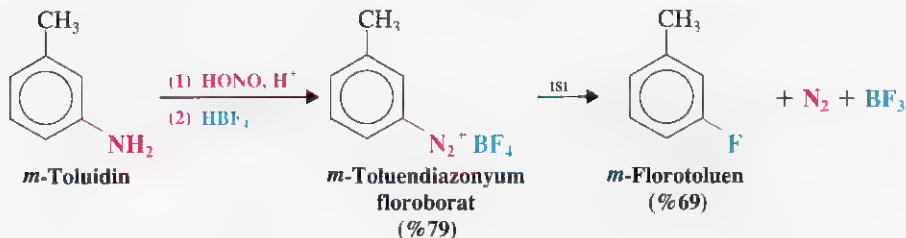
20.8C —I ile Yer Değiştirme

Arendiazonyum tuzları potasyum iyodürle tepkimeye sokulduklarında, diazonyum grubu —I ile yer değiştirir. *p*-İyodonitrobenzenin sentezi buna bir örnektir:



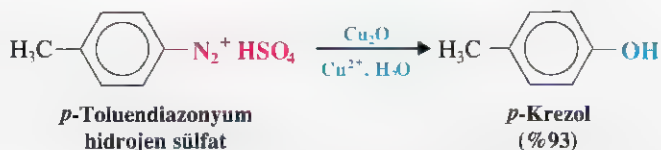
20.8D —F ile Yer Değiştirme

Diazonyum tuzu floroborik asit (HBF_4) ile tepkimeye sokulursa, diazo grubu $-\text{F}$ ile yer değiştirir. Önce, çöken diazonyum floroborat izole edilir, kurutulur ve bozununcaya kadar ısıtılır. Sonuçta bir aril florür elde edilir.



20.8E —OH ile Yer Değiştirme

Aşırı miktarda bakır(II) nitrat içeren seyreltik diazonyum çözeltisine bakır(I) oksit ilave edildiğinde diazonyum grubu yerine hidroksil grubu geçer:



Sandmeyer tepkimesinin değişik bir şekli olan bu tepkime (Pittsburg Üniversitesi'nden T. Cohen tarafından geliştirilmiştir), fenolün eldesinde eski bir yöntem olan diazonyum tuzunun derişik asit çözeltisinde ısıtılmasından çok daha basit ve güvenlidir.

Yukarıda diazonyum tepkimelerine verdiğimiz örneklerde sentezlere (a)–(e) bileşiklerinden başladık. Aşağıda verilen bileşikleri benzenden çıkarak nasıl sentezlersiniz?

- | | | |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| (a) m-Nitroanilin | (c) m-Bromoanilin | (e) p-Nitroanilin |
| (b) m-Kloroanilin | (d) o-Nitroanilin | |

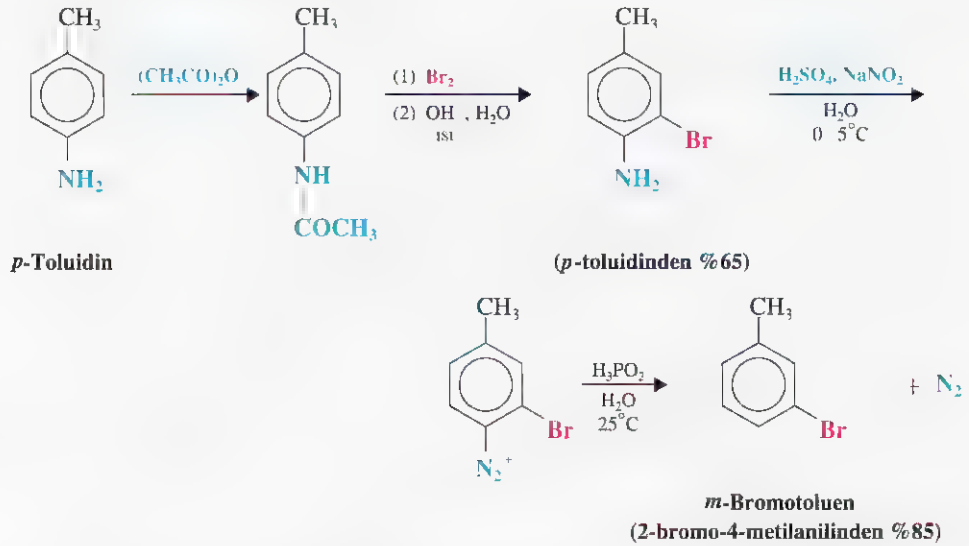
Problem 20.11

20.8F Hidrojenle Yer Değiştirme: Diazolamayla Amin Çıkarılması

Arendiazonyum tuzları hipofosforöz asit (H_3PO_2) ile tepkimeye girerek, diazonyum grubu yerine $-\text{H}$ 'nin geçtiği ürünler verirler.

Diazonyum tuzlarını sentezlemek için genellikle, önce aromatik bileşikleri nitroladığımıza göre, $-\text{NO}_2$ yerine $-\text{NH}_2$ üzerinden $-\text{H}$ geçirmemiz biraz anlamsız gibi görünse de, bu yararlı bir tepkime olabilir. İkinci grubu halka üzerinde istediğimiz konuma yönlendirmek için, halkaya önce bir amino grubu bağlamamız (nitro üzerinden) gerekebilir. Sonra, bu amino grubunu diazolayıp H_3PO_2 ile etkileştirerek uzaklaştırabiliriz. Bu işleme *amin çıkarılması* (deaminasyon) adı verilir.

m-Bromotoluenin sentezinde amin çıkarılmasının ne kadar kullanışlı olduğu aşağıdaki örnekte açıkça görülmektedir.

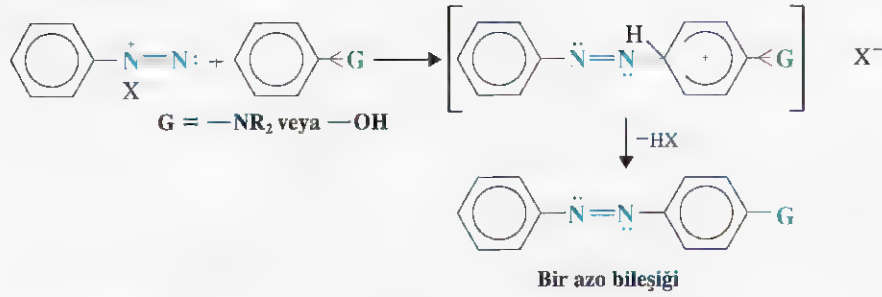
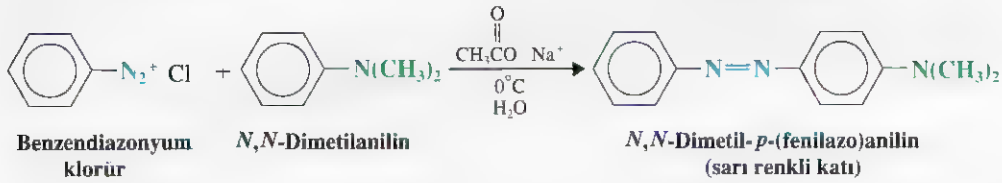
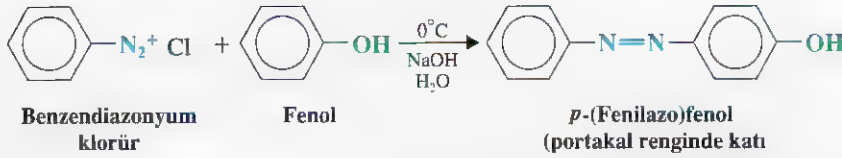


Toluenin doğrudan bromlanması ya da bromobenzenin Friedel-Crafts alkillemesi *m*-bromotoluen vermez. Çünkü her iki durumda da *o*- ve *p*-bromotoluenler oluşur. (Hem CH_3 —, hem de —Br orto-para yönlendiricidirler.) Oysa, toluenin nitrolanması, para izomerinin ayrılması ve nitro grubunun indirgenmesi ile elde edeceğimiz *p*-toluidin, yukarıdaki tepkime dizisi üzerinden, yüksek verimle, *m*-bromotoluen verir. Birinci basamakta *N*-asetil-*p*-toluidin hazırlamamızın nedeni, amino grubunun etkinliğini azaltmak içindir. (Aksi durumda, her iki orto konumu da bromlanabilir.) Daha sonra, asetil grubu hidroliz ile uzaklaştırılır.

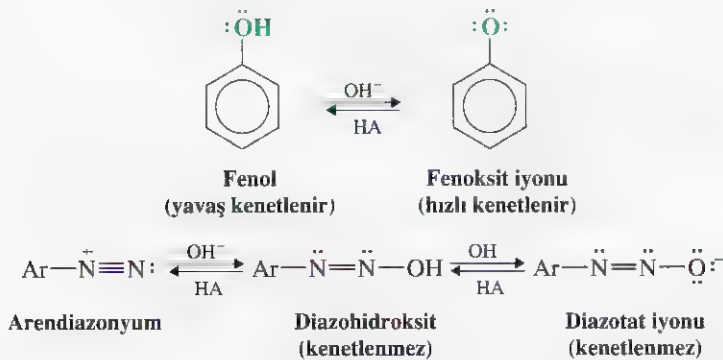
- Problem 20.12** ➤ 3,5-Dibromotoluen elde etmek için yukarıdaki tepkime dizisinde nasıl bir değişiklik yaptınız?
- Problem 20.13** ➤ (a) *m*-Toluidinden çıkarak yapılan *m*-florotoluenin sentezini Altbölüm 20.8D'de gördük. *m*-Toluidini toluenden çıkarak nasıl sentezlersiniz? (b) *m*-Klorotolueni nasıl sentezlersiniz? (c) *m*-Bromotolueni? (d) *m*-İyodotolueni? (e) *m*-Tolunitrili ($m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$)? (f) *m*-Toluik asiti?
- Problem 20.14** ➤ 1,2,3-Tribromobenzeni, *p*-nitroanilinden [Problem 20.11 (e)] çıkarak nasıl sentezleyebilirsiniz?

20.9 ARENDIAZYONYUM TUZLARININ KENETLENME TEPKİMELERİ

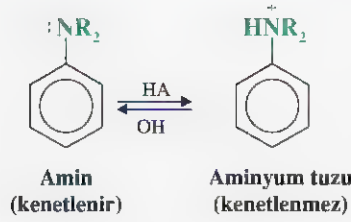
Arendiazonyum iyonları zayıf elektrofillerdir. Bunlar ancak fenoller ve üçüncül arilaminler gibi oldukça etkin aromatik bileşiklerle tepkimeye girebilirler ve *azo* bileşiklerini verirler. Bu elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesine çoğu kez *diazo kenetlenme tepkimesi* adı verilir.

Genel Tepkime**Özel Örnekler**

Arendiazonyum katyonları ile fenoller arasındaki kenetlenme tepkimeleri en hızlı *hafa* bazik çözeltilerde gerçekleşir. Bu koşullarda fenolün büyük bir kısmı fenoksit iyonu, ArO^- , halinde bulunur. Fenoksit iyonu elektrofilik yer değiştirme tepkimelerinde fenolün kendisinden daha etkindir. (Niçin?) Eğer çözelti çok bazik ($\text{pH} > 10$) olursa, arendiazonyum tuzunun kendisi hidroksit iyonu ile etkileşir ve etkinliği nispeten az olan diazohidroksit ya da diazotat iyonuna dönüşür:

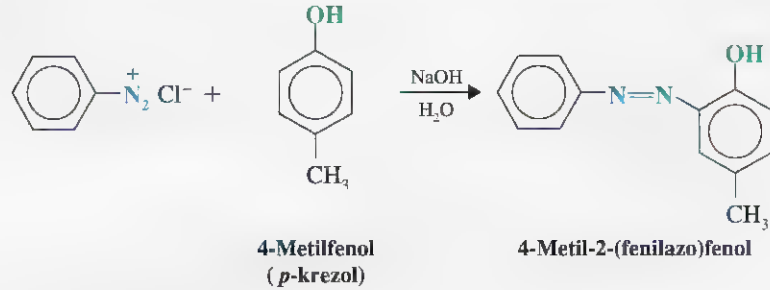


Arendiazonyum katyonları ile aminler arasındaki kenetlenmeler hafif asidik ($\text{pH} = 5 - 7$) çözeltilerde en hızlıdır. Bu koşullarda arendiazonyum katyonunun derişimi en yüksektir ve aynı zamanda, aminin etkin olmayan aminyum tuzuna çevrilmemiş kısmı en fazladır:



Eğer çözeltinin pH'sı 5'ten küçük olursa aminin kenetlenme hızı daha yavaştır.

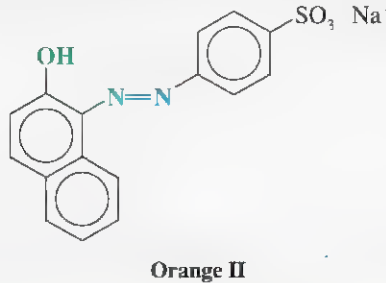
Fenol ve anilin türevlerinde kenetlenme para konumu açıksa, hemen tümüyle para konumunda meydana gelir. Para konumu kapalıysa kenetlenme orto konumunda gerçekleşir.



Azo bileşikler genellikle parlak renkli bileşiklerdir. Çünkü iki aromatik halka azo (diazendiil), $-\text{N}=\text{N}-$, grubuyla birbirine bağlanmış ve bu nedenle konjugasyon artmıştır. π elektronlarının delokalizasyonu arttığı için, ışığın soğurulması görünür bölgede meydana gelir. Azo bileşikler, parlak renklerinden dolayı ve nispeten ucuz çıkış maddelerinden sentezlenebildiklerinden, *boya* olarak çok sık kullanılırlar.

Azo boyaları çoğu kez, boyanın suda çözünmesi için ve liflerin (pamuk, yün, naylon gibi) polar yüzeylerine tutunabilmelerini sağlamak için bir ya da daha fazla $-\text{SO}_3 \text{Na}^+$ grupları içerirler. Böyle boyaların çoğu naftilaminlerin ve naftollerin kenetlenme tepkimeleriyle elde edilirler.

Orange II adlı boya 1876'da 2-naftolden elde edilmiştir.

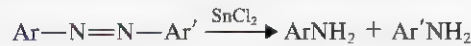


Problem 20.15 ➤ Orange II'nin 2-naftol ve *p*-aminobenzenesülfonik asitten sentezini gösteriniz.

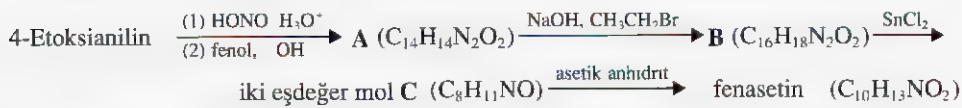
Problem 20.16 ➤ Tereyağ sarısı, bir zamanlar margarineri renklendirmek amacıyla kullanılmış bir boyadır. Kanserojen olduğu sanıldığından, artık gıdalara katılması yasaklanmıştır. Tereyağ sarısını, benzen ve *N,N*-dimetilanilinden çıkararak sentezleyiniz.



Azo bileşikleri, kalay(II) klorür dahil, **çeşitli indirgenlerle** aminlere indirgenebilirler. **Problem 20.17**



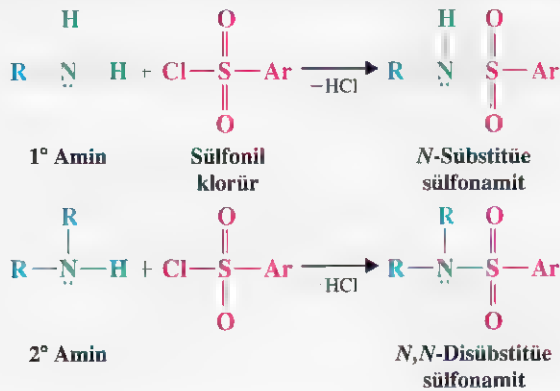
Bu indirgenme, aşağıdaki örnekte görüldüğü gibi, sentezlerde yararlı olabilir:



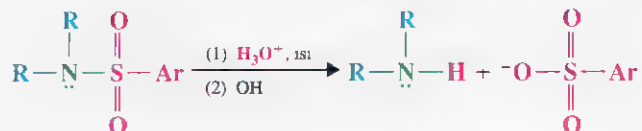
Fenasetin ve **A**, **B**, **C** ara ürünlerinin yapılarını yazınız. (Eskiden yatıştırıcı olarak kullanılan fenasetin, Problem 18.35'in de konusudur.)

20.10 AMİNLERİN SÜLFONİL KLORÜRLE TEPKİMLERİ

Birincil ve ikincil aminler sülfonil klorürlerle tepkimeye girerek **sulfonamitleri** verirler.



Sülfonamidler sulu asitle ısıtıldıklarında aminlere hidrolizlenirler:



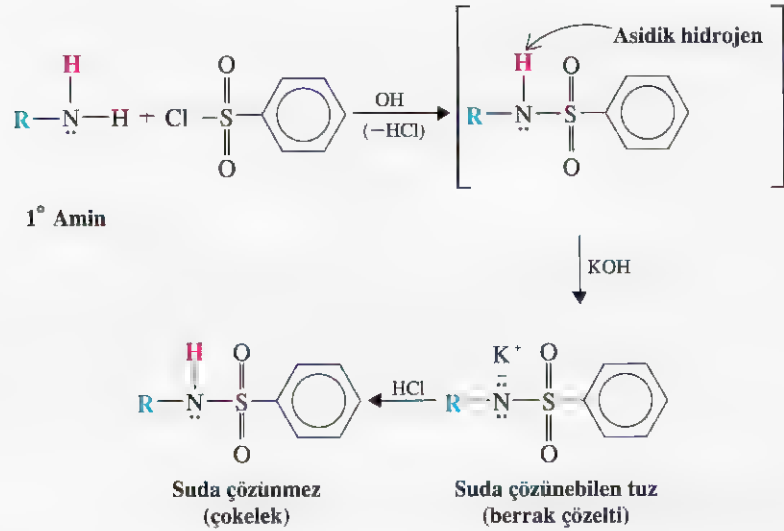
Fakat bu hidroliz **karboksamitlerin hidrolizinden çok daha yavaştır.**

20.10A Hinsberg Test

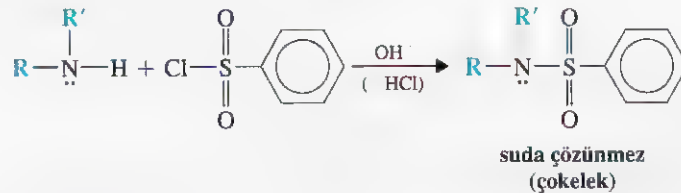
Sülfonamid oluşumu, Hinsberg testi denilen, ve bir aminin birincil, ikincil ya da üçüncül mü olduğunu anlamak için kullanılan bir kimyasal deneyin temelini oluşturur. Hinsberg testi iki basamak içerir. Önce, az miktarda amin ve benzensülfonil klorür karışımı

aşırı potasyum hidroksit ile çalkalanır. İkinci olarak, tepkimenin tamamlanması için bir süre beklendikten sonra, karışım asitlendirilir. Testin bu her iki basamağında da aminler birincil, ikincil ya da üçüncül olmalarına göre, gözle görülebilen farklı belirtiler gösterirler.

Birincil aminler benzensülfonil klorürle tepkimeye girerek *N*-sübstitüe benzensülfonamitleri verirler. Meydana gelen sülfonamit, aşırı potasyum hidroksitle hemen bir asit-baz tepkimesine girer ve suda çözünebilir potasyum tuzunu oluşturur. (Bu tepkimeler meydana gelir, çünkü azota bağlı hidrojen, güçlü elektron çekici $-\text{SO}_2-$ grubu nedeniyle asitik hale gelmiştir.) Bu basamakta deney tüpündeki çözelti berraktır. Çözelti sonraki basamakta asitlendirildiğinde meydana gelen *N*-sübstitüe sülfonamit suda çözünmeyeceğinden çökecektir.



İkincil aminler sulu potasyum hidroksit çözeltisindeki benzensülfonil klorürle tepkimeye girerek suda çözünmeyen ve birinci basamak sonrası çökelek oluşturan *N,N*-disübstitüe sülfonamitleri verirler. *N,N*-Disübstitüe sülfonamitler, asidik hidrojenleri bulunmadığından, sulu potasyum hidroksit çözeltisinde çözünmezler. Karışım asitlendirildiği zaman da gözle görülebilen bir değişiklik olmaz. *N,N*-Disübstitüe sülfonamit çökelek halinde kalır, yeni bir çökelek meydana gelmez.



Amin bir üçüncül aminse ve suda çözünmüyorsa, sulu potasyum hidroksit ve benzensülfonil klorürle karıştırıp çalkalandığında hiç bir değişiklik gözlenmez. Karışım asitlendirildiğinde, üçüncül amin, suda çözünebilir bir tuz oluşturarak suda çözünür.

Problem 20.18 ➤ Bir A amininin molekül formülü $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$ 'dir. Bu amin sulu potasyum hidroksit içerisinde benzensülfonil klorür ile çalkalandığında berrak bir çözelti oluşur. Çözelti asitlendirilirse bir çökelek meydana gelir. A, NaNO_2 ve HCl ile $0 - 5^\circ\text{C}$ 'da tepki-

meye sokulur ve sonra 2-naftol ile etkileştirilirse belirgin renkli bir bileşik oluşur. A bileşiğinin İR spektrumu 815 cm^{-1} de şiddetli bir band verir. A nın yapısı nedir?

Birincil aminlerin sülfonamitleri *saf* ikincil aminlerin sentezinde sıklıkla kullanılır. ◀ **Problem 20.19**
Bu sentezin nasıl yapıldığını gösteriniz.

20.11 SÜLFÄ İLAÇLARI: SÜLFANILAMİT

20.11A Kemoterapi

Kemoterapi, enfeksiyona uğramış hücrelerin, kimyasal maddeler kullanılarak, sahibine zarar vermeksizin yok edilmesi diye tanımlanır. İnanmak çok zor olsa da (“mükemmel ilaçların” bu çağında) kemoterapi nispeten modern bir olgudur. 1900’den önce yalnızca üç özel ilaç biliniyordu. Bunlar frengi tedavisinde kullanılan, ama çoğu kez zararlı etkileri olan civa, sıtma tedavisinde kullanılan kınakına ağacı kabuğu ve dizanteri tedavisinde kullanılan ipecacuanha (bir Güney Amerika bitkisi) idi.

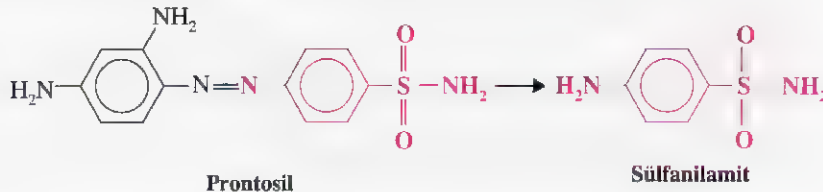
Çağdaş kemoterapi, yirminci yüzyılın başlarında Paul Ehrlich’in 1907’de tripan kırmızısı I adı verilen bir boyanın deneysel olarak, trypanosomiasise (trypanosoma bakterilerinin oluşturduğu bir hastalık) ve 1909’da salvarsan adlı ticari ilacın frengiye (Özel Konu G) karşı iyileştirici etkisini keşfiyle başlamıştır. Ehrlich 1908’de tıp alanında Nobel Ödülü kazanmıştır. Ehrlich “kemoterapi” adını kendisi vermiş ve bulaşıcı mikroorganizmaları yok eden, ama insana zarar vermeyen kimyasalları, hedefine ulaşan “sihirli mermiler” diye adlandırmıştır.

Ehrlich tıp öğrenciliği sırasında bazı boyaların kimi dokuları seçici olarak boyadıklarını farketmiştir. Bu “boyamanın” doku ile boya arasındaki kimyasal bir tepkimeden ileri gelmesi gerektiği düşüncesinden hareket eden Ehrlich, mikroorganizmaların da seçici boyandığını görmüştür. Bunun üzerine, yalnızca mikroorganizmaları öldürecek biçimde değişikliğe uğratılabilen bir boya bulabileceğini ummuştur.

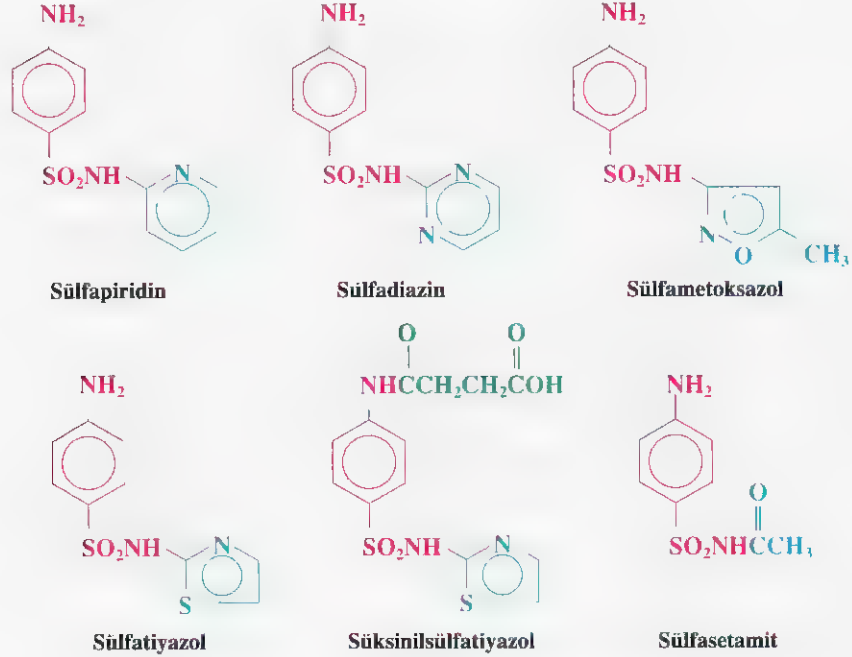
20.11B Sülfö İlaçları

Ehrlich ve diğerleri “sihirli mermiyi” bulabilmek amacıyla, 1909 – 1935 yılları arasında, boyalar dahil onbinlerce kimyasal maddeyi denemişlerdir. Ancak çok az bileşiğin ümit verici etkiler gösterdiğini gözlemişlerdir. 1935’e geldiklerinde şaşırtıcı bir olayla karşılaşmışlardır: Bir Alman boya üreticisinin yanında çalışan bir doktorun, Gerhhard Domagk’ın kızı bir iğne batması sonucu streptokoka dayalı bir enfeksiyona yakalanmıştır. Domagk, kızı ölmek üzereyken ağızdan prontosil denen boyayı vermeyi düşünmüştür. Prontosil, Domagk’ın firması (I. G. Farbenindustrie) tarafından geliştirilmiş ve streptokokların çoğalmasını önlemesi fareler üzerinde denenmişti. Kısa bir zaman sonra küçük kız iyileşti. Domagk’ın oynadığı kumar sadece küçük kızının hayatını kurtarmakla kalmadı, çağdaş kamoterapide yeni ve olağanüstü yararlı bir kapı açtı. G. Domagk 1939 tıp Nobel Ödülünü kazandı, ama 1947’ye kadar alması mümkün olmadı.

Bu olaydan bir yıl sonra, 1936’da, Paristeki Pasteur Enstitüsü’nden Ernest Fournau bu boyanın insan vücudunda parçalanarak sülfanilamit verdiğini ve streptokok üzerinde etkili olan asıl maddenin bu sülfanilamit olduğunu kanıtladı.



Fourneau'nun bu buluşunu yayınlaması üzerine, daha etkili kemoterapi ilaçları bulmak amacıyla sülfanilamit benzeri başka bileşiklerle ilgili yoğun bir araştırma başladı. Sülfanilamit iskeleti içeren binlerce bileşik sentezlendi. Sülfanilamitin hayal edilebilecek her türlü türevi hazırlandı ve denendi. Ancak, en iyi sonuç $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun bir hidrojeni yerine başka grupların, özellikle heterosiklik halkaların (aşağıdaki mavi yapılar) geçirildiği bileşiklerle elde edildi. Bunlardan en başarılı türevler aşağıda verilmiştir. Sülfonilamitin kendisi genel kullanım için çok fazla zehirlidir.

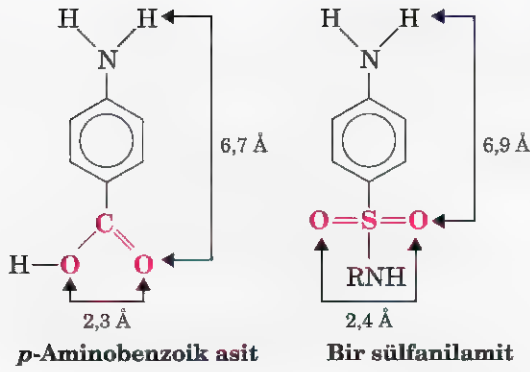


Sülfapiridinin 1938'de, zatürreye karşı etkili olduğu görüldü. (O tarihten önce zatürre salgınından ölenlerin sayısı onbinleri buluyordu.) Sülfasetamit, üriner yolların enfeksiyonunda, 1941'de başarıyla kullanılan ilk ilaçtır. 1942'den itibaren süksinilsülfatiazol ve benzeri bir bileşik olan ftalilsülfatiazol bağırsak enfeksiyonlarına karşı kullanılmıştır. (Her iki bileşik vucutta yavaşça sülfatiazole hidroliz olur.) Sülfatiazol II. Dünya Savaşında sayısız yaralı askerin yaşamını kurtarmıştır.

194'ta D. D. Woods, sülf ilaçların ne yaptıklarını anlamayı sağlayan ilk araştırmaları gerçekleştirmiştir. Woods, bazı mikroorganizmaların çoğalmalarının sülfanilamit tarafından önlenmesinin *p*-aminobenzoik asit üzerinden olduğunu gözlemiştir. Woods, bu iki bileşiğin yapısal benzerliğine dikkat etmiş (Şekil 20.4) ve bazı gerekli metabolik işlemlerde birbirleri ile yarıştığı sonucuna varmıştır.

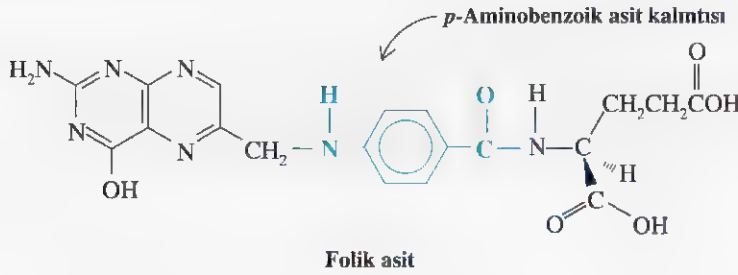
20.11C Gerekli Gıdalar ve Antimetabolitler

Bütün hayvanlar ve pek çok mikroorganizma bazı temel (gerekli) organik bileşiklerin biyosentezini yapamazlar. Bu gerekli gıdalara, vitaminler, bazı amino asitler, doymamış karboksilik asitler, purinler ve pirimidinler dahildir. Aromatik amin *p*-aminobenzoik asit, sülfanilamit terapisine duyarlı olan bakteriler için temel bir gıdadır. Bu bakterilerdeki



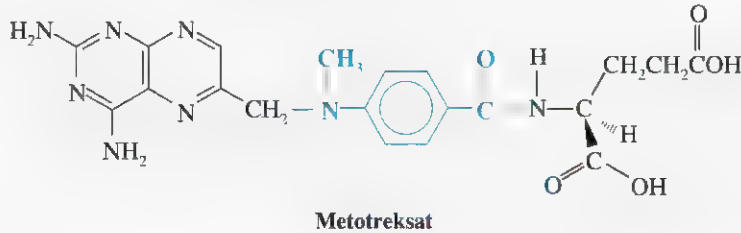
Şekil 20.4 *p*-Aminobenzoik asit ve bir sülfanilamitin yapı benzerliği. [Korolkovas, A. *Essentials of Molecular Pharmacology*; Wiley: New York, 1970; s. 105'ten izin alınarak kullanılmıştır.]

enzimler *folik asit* olarak adlandırılan diğer bir temel bileşiği sentezlemek için *p*-aminobenzoik asiti kullanırlar.



Mikropların çoğalmasını önleyen kimyasallara *antimetabolitler* denir. Sülfanilamitler, *p*-aminobenzoik asite ihtiyaç duyan bakterilerin antimetabolitleridir. Sülfanilamitler folik asit sentezi yapan bakterilerin enzimatik basamaklarını durdururlar. Bakteri enzimleri, bir sülfanilamit molekülü ile bir *p*-aminobenzoik asit molekülünü ayırt edemezler. Böylece, sülfanilamit, bakteri enzimini iş göremez hale getirir. Ortamda sülfanilamit varsa mikroorganizma folik asit sentezleyemez ve ölür. İnsanlar folik asiti *p*-aminobenzoik asitten sentezlemeyip gıdalarla dışarıdan aldığından (folik asit bir vitamindir), sülfanilamit tedavisi insanları etkilemez.

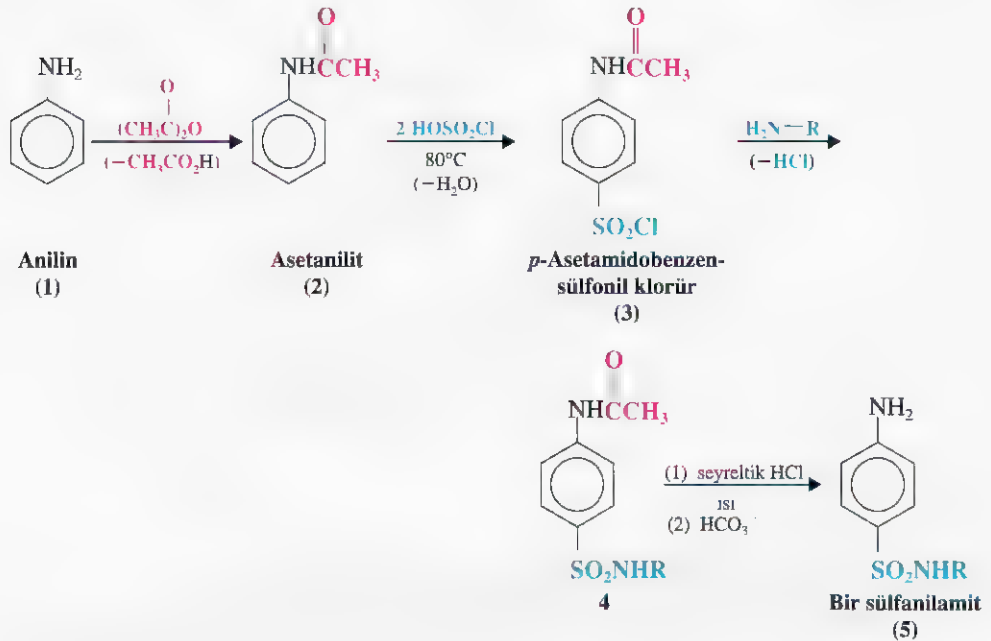
Sülfanilamitin etki mekanizmasının keşfi, birçok yeni ve etkin antimetabolitin geliştirilmesini sağladı. Bazı kanser tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve bir folik asit türevi olan *metotreksat* bunlara bir örnektir:



Metotreksat, folik asite benzediğinden folik asitin girdiği aynı tepkimelere girebilir, ama özellikle hücre bölünmesi gibi önemli tepkimelerde folik asitin görevini yerine getiremez. Metotreksat bütün canlı hücrelere karşı zehirli olmakla birlikte çok hızlı bölünen hücreler (*kanser hücreleri*) bu bileşiğin etkisine daha fazla maruz kalırlar.

20.11D Sülfonil İlaçların Sentezi

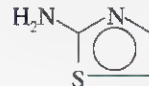
Sülfanilamidler aşağıdaki tepkime dizileri yardımıyla anilinden sentezlenebilirler.



Anilinin asetillenmesi asetaniliti (2) verir. Böylece, amino grubu bundan sonraki tepkimelerde korunmuş olur. 2'nin klorosülfonik asit ile etkileştirilmesi bir elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi üzerinden *p*-asetamidobenzen-sülfonil klorürü (3) verir. Bunun da amonyak ya da bir birincil aminle etkileştirilmesinden diamit (4) elde edilir (hem karboksilik asit, hem de sülfonik asidin amidi). 4'ün seyreltik hidroklorik asitle gerisoğutucu altında kaynatılması seçimli olarak karboksamit bağlantısını hidrolizler ve bir sülfanilamid oluşturur. (Karboksamitler sülfanamidlerden çok daha hızlı hidroliz olurlar.)

Problem 20.20

- (a) Anilinden ve 2-aminotiyazolden çıkarak sülfotiyazol sentezleyiniz. (b) Sülfotiyazolu süksinilsülfatitiazole nasıl dönüştürebilirsiniz?



2-Aminotiyazol

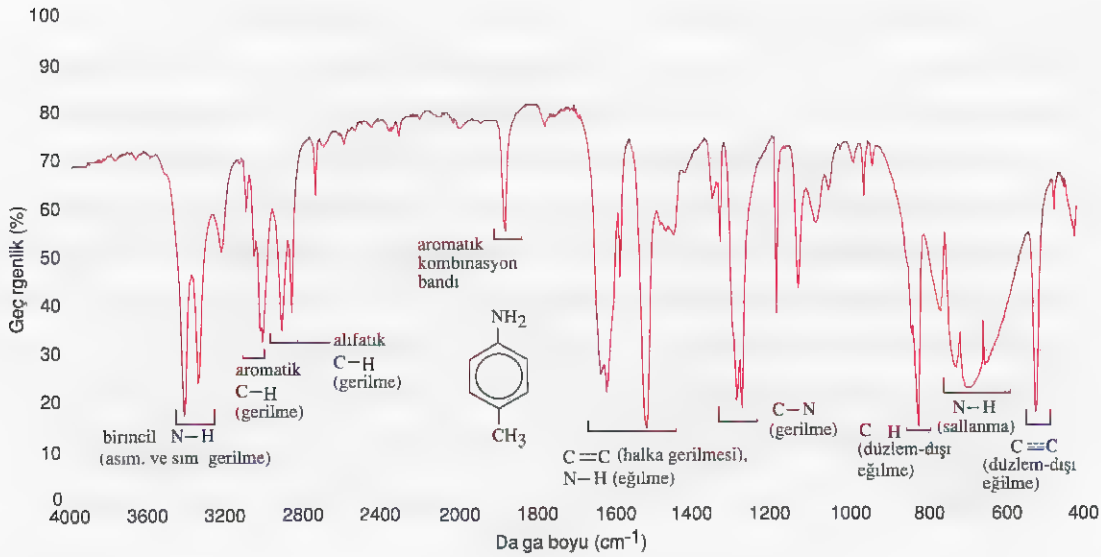
A

Bu araçları, aminleri karakterize etmek için kaydediniz.

20.12 AMİNLERİN ANALİZİ

20.12A Kimyasal Analiz

Aminler bazlıklarına ve dolayısıyla seyreltik sulu asitte çözünmelerine göre karakterize edilirler (Alt bölüm 20.3A). Bilinmeyen bir bileşikte amin fonksiyonel grubunun varlığı nemli pH kağıdı ile denenebilir. Eğer bileşik bir aminse pH kağıdı bir bazın varlığını



Şekil 20.5 4-Metilanilinin çözömlenmiş İR spektrumu.

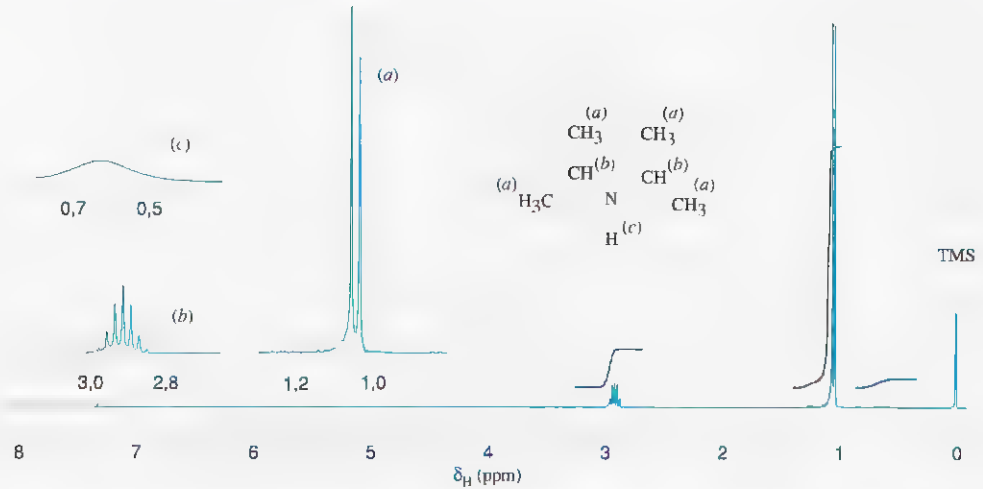
gösterir. Sonra, bilinmeyen amin İR spektroskopisi ile birincil, ikincil ya da üçüncül olarak kolayca sınıflandırılabilir (aşağıya bakınız). Bir aminin birincil, ikincil ya da üçüncül amin olduğu Hinsberg testi (Alt bölüm 20.10A) ile de anlaşılabilir. Birincil aromatik aminler çoğu kez, diazolanır ve sonra 2-naftol ile kenetlenerek parlak renkli azo boyası vermesi sağlanarak belirlenir (Alt bölüm 20.9).

20.12B Spektroskopik Analiz

İnfrared Spektrumları Birinci ve ikincil aminler 3300–3555 cm⁻¹ asit bölgesinde N—H gerilme titreşimlerinden ileri gelen İR soğurma baddarı ile ayırt edilebilirler. Birincil aminler bu bölgede iki band verirler (Şekil 20.5); ikincil aminler ise aynı bölgede genellikle tek bir banda sahiptirler. Üçüncül aminler N—H grubu taşımadıklarından bu bölgede soğurma yapmazlar. Alifatik aminlerin C—N gerilme titreşimlerinden ileri gelen soğurma bandları 1020–1220 cm⁻¹ bölgesindedir, fakat bu bandlar genellikle zayıftır ve farkedilmeleri zordur. Aromatik aminler genellikle 1250–1360 cm⁻¹ bölgesinde şiddetli bir C—N gerilme bandı verirler. Şekil 20.5'te 4-metilanilinin çözömlenmiş İR spektrumu görölmektedir.

¹H NMR Spektrumları Birincil ve ikincil aminler δ 0,5–5 bölgesinde N—H proton sinyalleri verirler. Bu sinyaller genellikle geniştir ve bunların gerçek konumları çözöcöye, numunenin saflığına, derişime ve sıcaklığına bağlıdır. N—H protonları proton değışimi nedeniyle, komşu protonlarla çoğu kez eşleşmezler. Yukarıdaki nedenlerden dolayı, amin protonlarını belirlemek zordur. En iyi belirleme yolu, protonları saymak ya da numuneye az miktarda D₂O eklemektir. D₂O eklendiğinde amin protonları yerine döteryumlar geçer ve oluşan N—D grubu ¹H NMR'ye duyarsız olduğundan amin sinyali kaybolur.

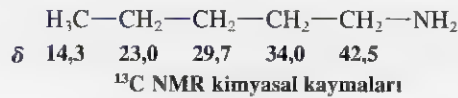
Alifatik aminlerin α karbonunda bulunan protonlar, azotun elektron çekme etkisi nedeniyle perdelenmezler ve δ 2,2–2,9 bölgesinde soğuma yaparlar. β-Karbonundaki protonlarsa daha fazla perdelenedikleri için δ 1,0–1,7 aralığında soğururlar.



Şekil 20.6 Diizopropilaminin 300 MHz ^1H NMR spektrumu. Yaklaşık δ 0,7'deki geniş NH pikinin integraline dikkat ediniz. Dikey genişletme ölçekli değildir.

Şekil 20.6, diizopropilaminin çözömlenmiş ^1H NMR spektrumunu göstermektedir.

^{13}C NMR Spektrumları Bir alifatik aminin α karbonu, elektronegatif azot tarafından perdelenmez, soğurması düşük alana kayar. Bu kayma, alkolün α karbonu kadar olmaz, çünkü azot oksijen kadar elektronegatif değildir. Düşük alana kayma β karbonunda daha azdır ve zincir boyunca, amin azotundan uzaklaştıkça düşük alana kayma azalır. Bu durum pentilamin karbonlarının kimyasal kaymalarında açıkça görölmektedir:

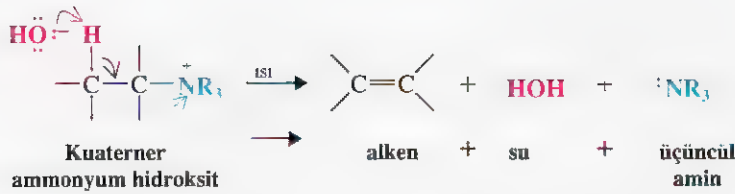


Aminlerin Kütle Spektrumları Bir aminin kütle spektrumunda gözlenen moleküler iyonun kütlesi tek sayılıdır (ancak, azot çift ise kütle çift sayılı olur). Moleküler iyon piki, aromatik ve halkalı aminlerde genellikle şiddetli, açık zincirli alifatik aminlerde zayıftır. Alifatik aminlerin α ve β karbonları arasından parçalanması sık karşılaşılan bir durumdur.

20.13 AMONYUM BİLEŞİKLERİNİ İÇEREN AYRILMALAR

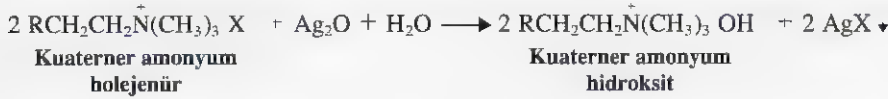
20.13A Hofmann Ayrılması

Daha önce anlattığımız bütün Hofmann ayrılmalarında çıkış maddeleri nötr bileşiklerdi. Oysa, pozitif yük taşıyan substratlarda olan ayrılmalar da bilinmektedir. Böyle ayrılmaların en önemlilerinden biri, kuaterner amonyum hidroksit ısıtıldığı zaman meydana gelen E2 tipi ayrılmasıdır. Ürünler bir alken, su ve bir üçüncül amindir.



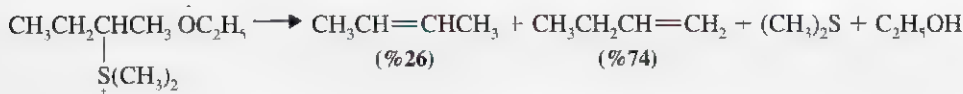
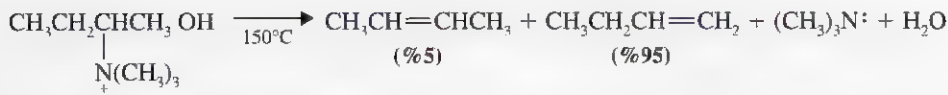
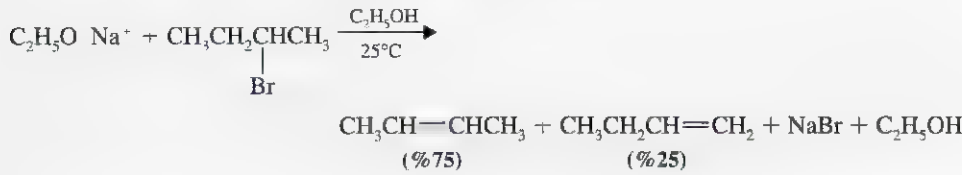
Bu tepkime 1851'de August W. von Hofmann tarafından keşfedilmiş ve onun adını almıştır.

Kuaterner amonyum hidroksitler kuaterner amonyum halojenürlerin sulu çözeltilerine gümüş oksit eklenerek ya da bir iyon değiştirme reçinesi yardımıyla elde edilebilirler.

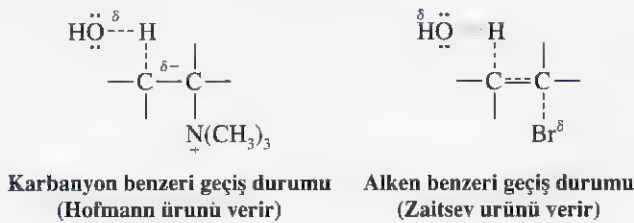


Gümüş halojenür çöker ve süzülerek uzaklaştırılabilir. Sonra, suyun buharlaştırılmasıyla kuaterner amonyum hidroksit elde edilebilir.

Nötr çıkış maddesi kullanılarak gerçekleştirilen çoğu ayrılmalar *Zaitsev kuralını* izledikleri halde (Alt bölüm 7.6A), yüklü çıkış maddelerinin ayrılma tepkimeleri *Hofmann kuralı* denen ve *başlıca ürünün en az sübstitüe olmuş alken* olduğu yolu izler. Aşağıda verilen örnekleri karşılaştırarak bu davranışı görebiliriz.

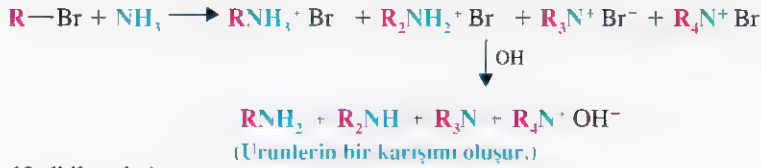


Bu farklılığın mekanizmaya dayanan nedenleri oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Olası bir açıklaması, yüklü çıkış maddelerinin verdiği ayrılma tepkimelerinde geçiş durumlarının önemli ölçüde karbanyonik karakterde olmasıdır. Bu yüzden, bu geçiş durumları son ürün alkene çok az benzer ve meydana gelmekte olan ikili bağ, geçiş durumu kararlılığını fazla etkilemez.



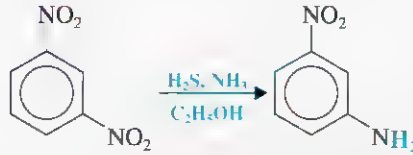
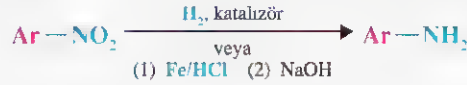
Yüklü bir substratta baz en asidik hidrojene atak yapar. Birincil hidrojen atomları daha asidiktir. Çünkü bağlandıkları karbon atomu elektron salan yalnızca tek bir gruba bağlıdır.

3. Alkil halojenürlerin aminlenmesiyle (Altbölüm 20.5A'da tartışılmıştır).

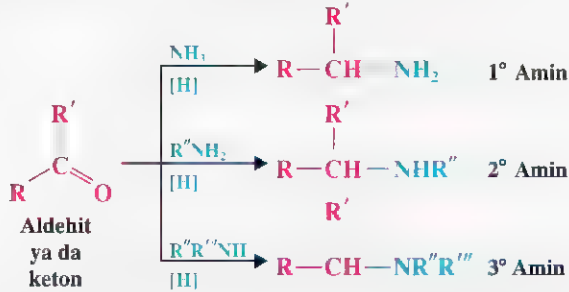


(R = bir 1° alkil grubu)

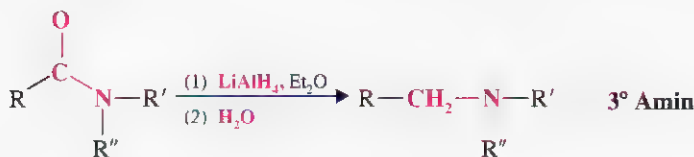
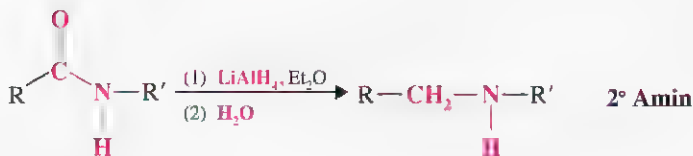
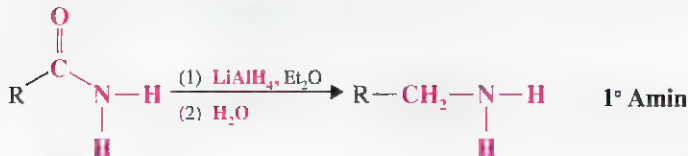
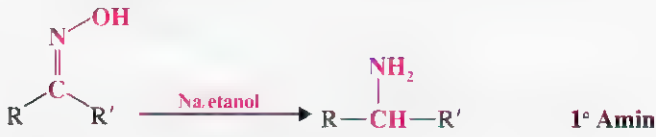
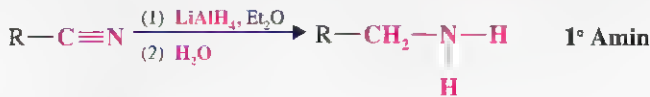
4. Nitroarenlerin indirgenmesiyle (Altbölüm 20.5B'de tartışılmıştır).



5. İndirgeyerek aminlemeyle (Altbölüm 20.5C'de tartışılmıştır).

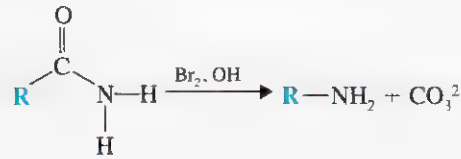


6. Nitriller, oksimler ve amitlerin indirgenmesiyle (Altbölüm 20.5D'de tartışılmıştır).

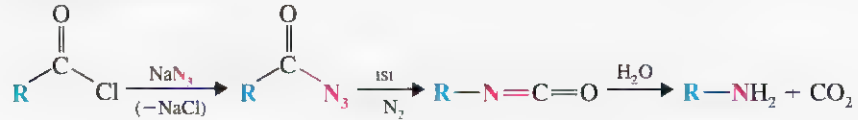


7. Hofmann ve Curtius çevrilmeleri üzerinden (Alt bölüm 20.5E'de tartışılmıştır).

Hofmann Çevrilmesi

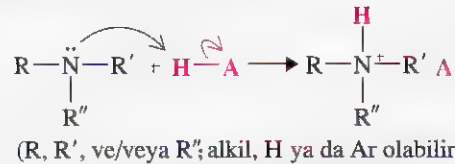


Curtius Çevrilmesi

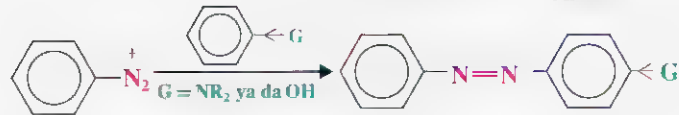
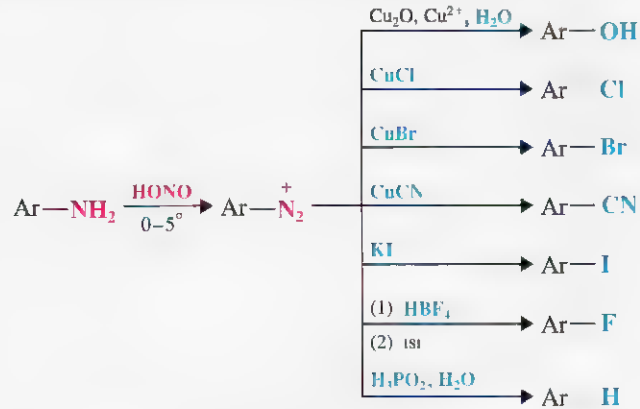


Aminlerin Tepkimeleri

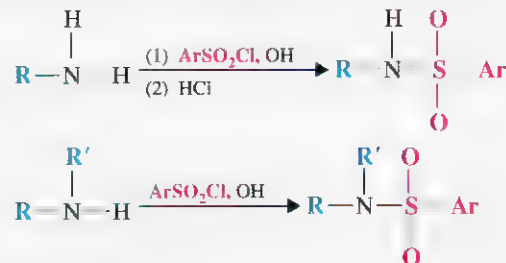
1. Baz olarak (Alt bölüm 20.3'te tartışılmıştır).



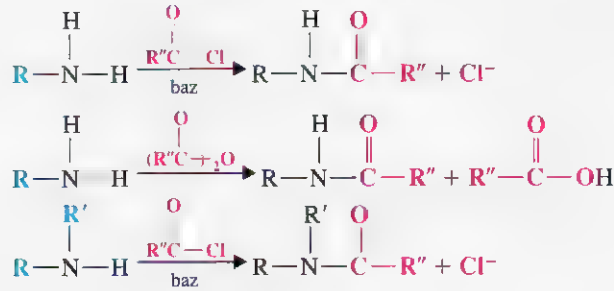
2. 1° Arilaminlerin diazolanması ve diazonyum grubunun yer değiştirme ve kenetlenme tepkimeleri (Alt bölüm 20.8 ve 20.9'da tartışılmıştır).



3. Sülfonamitlere dönüştürme (Alt bölüm 20.10'da tartışılmıştır).

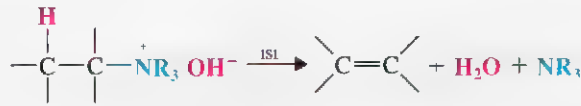


4. Amitlere dönüştürme (Altbölüm 18.8'de tartışılmıştır).

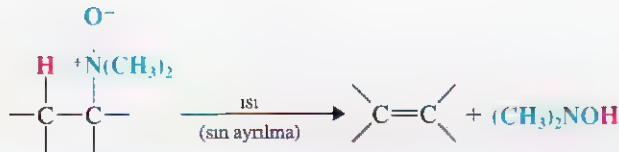


5. Hofmann ve Cope ayrılmaları (Altbölüm 20.13'te tartışılmıştır).

Hofmann Ayrılması



Cope Ayrılması



Anahtar Terimler ve Kavramlar

1° Aminler	Altbölüm 20.1
2° Aminler	Altbölüm 20.1
3° Aminler	Altbölüm 20.1
Arilaminler	Altbölüm 20.1A
Heterohalkalı aminler	Altbölüm 20.1B
Aminlerin bazlığı	Altbölüm 20.3
Aminyum tuzları	Altbölüm 20.3C
Yarma reaktifi olarak aminler	Altbölüm 20.3F
Kuaterner amonyum tuzları	Altbölümler 20.2B ve 20.3C
İndirgeyerek aminleme	Altbölüm 20.5C
Diazonyum tuzları	Altbölümler 20.7A, 20.7B, 20.8 ve 20.9
N-Nitrozominler	Altbölüm 20.7C
Sülfonamidler	Altbölüm 20.10
Sulfo ilaçları	Altbölüm 20.11

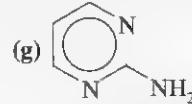
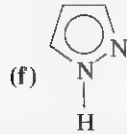
EK PROBLEMLER 20.21

Aşağıdaki bileşiklerin yapı formüllerini yapınız:

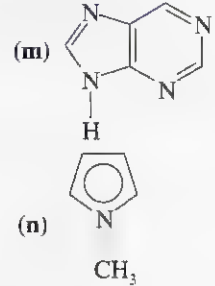
- | | |
|---|---|
| (a) Benzilmetilamin | (k) Dimetilaminyum klorür |
| (b) Triizopropilamin | (l) 2-Metilimidazol |
| (c) <i>N</i> -Etil- <i>N</i> -metilanilin | (m) 3-Amino-1-propanol |
| (d) <i>m</i> -Toluidin | (n) Tetrapropilamonyum klorür |
| (e) 2-Metilpirol | (o) Prolidin |
| (f) <i>N</i> -Etilpiperidin | (p) <i>N,N</i> -Dimetil- <i>p</i> -toluidin |
| (g) <i>N</i> -Etilpiridinyum bromür | (q) 4-Metoksianilin |
| (h) 3-Piridinkarboksilik asit | (r) Tetrametilamonyum hidroksit |
| (i) İndol | (s) <i>p</i> -Aminobenzoik asit |
| (j) Asetanilit | (t) <i>N</i> -Metilanilin |

20.22 Aşağıdaki bileşiklerin yaygın adlarını veya sistematik adlarını yazınız:

- (a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
 (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCH}_3$
 (c) $(\text{CH}_3)_2\text{CHN}^+(\text{CH}_3)_3 \text{I}^-$
 (d) $o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$
 (e) $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$



- (h) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$
 (i) $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$
 (j) $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NH}_2$
 (k) $\text{CH}_3\text{NH}_3^+\text{CH}_3\text{CO}_2^-$
 (l) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

**20.23** Aşağıdaki bileşiklerin her birinden benzilamini nasıl sentezlersiniz?

- | | | |
|-------------------|---------------------|-------------------|
| (a) Benzonitril | (d) Benzil tosilat | (g) Fenilasetamit |
| (b) Benzamit | (e) Benzaldehit | |
| (c) Benzil bromür | (f) Fenilnitrometan | |
- (iki yol)

20.24 Aşağıdaki bileşiklerin her birinden anilini sentezleyiniz.

- | | | |
|------------|-----------------|--------------|
| (a) Benzen | (b) Bromobenzen | (c) Benzamit |
|------------|-----------------|--------------|

20.25 Aşağıdaki bileşikleri bütül alkolden çıkararak sentezleyiniz.

- | | |
|---|-------------------|
| (a) Bütülin (2° ve 3° amin içermeyecek) | (c) Propilamin |
| (b) Pentilamin | (d) Bütülmtilamin |

20.26 Anilini aşağıdaki bileşiklerin her birine nasıl dönüştürürsünüz? (Problemin önceki şıklarında elde ettiğinizi yeniden elde etmenize gerek yoktur.)

- | | |
|-------------------------------|---|
| (a) Asetanilit | (i) İyodobenzen |
| (b) <i>N</i> -Fenilftalimit | (j) Benzonitril |
| (c) <i>p</i> -Nitroanilin | (k) Benzoik asit |
| (d) Sülfanilamit | (l) Fenol |
| (e) <i>N,N</i> -Dimetilanilin | (m) Benzen |
| (f) Florobenzen | (n) <i>p</i> -(Fenilazo)fenol |
| (g) Klorobenzen | (o) <i>N,N</i> -Dimetil- <i>p</i> -(fenilazo)anilin |
| (h) Bromobenzen | |

20.27 Aşağıdaki aminlerin herbiri sulu sodyum nitrit ve hidroklorik asitle tepkimeye girdiğinde hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz?

- | | | |
|------------------|--------------------------------|----------------------------|
| (a) Propilamin | (c) <i>N</i> -Propilanilin | (e) <i>p</i> -Propilanilin |
| (b) Dipropilamin | (d) <i>N,N</i> -Dipropilanilin | |

* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.

- 20.28** (a) Bir önceki problemde verilen aminlerin her biri benzensülfonil klorür ve sulu potasyum hidroksitin aşırısıyla tepkimeye girerse hangi ürünler oluşur? (b) Her bir tepkimede neler gözlemeyi beklersiniz? (c) Tepkime sonunda çözeltiye ya da karışıma asit eklerseniz neler gözlersiniz?

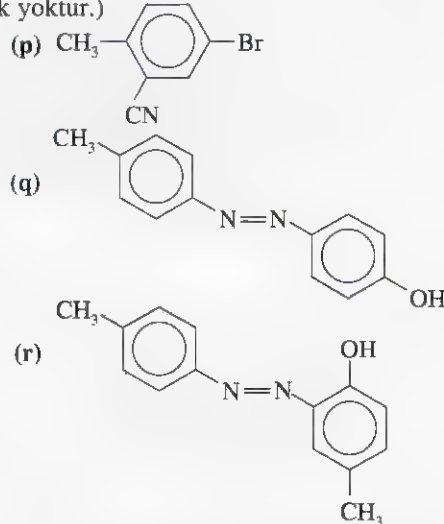
- 20.29** (a) Piperidin'in sulu sodyum nitrit ve hidroklorik asitle tepkimesinden hangi ürün oluşur? (b) Piperidin'in benzensülfonil klorür ve sulu potasyum hidroksitin aşırısıyla vereceği ürün nedir?

- 20.30** Aşağıdaki tepkimelerin ürünlerini yazınız:

- (a) Etilamin + benzoil klorür \longrightarrow
 (b) Metilamin + asetik anhidrit \longrightarrow
 (c) Metilamin + süksinik anhidrit \longrightarrow
 (d) (c)'nin ürünü $\xrightarrow{\text{ISI}}$
 (e) Pirolidin + ftalik anhidrit \longrightarrow
 (f) Pirol + asetik anhidrit \longrightarrow
 (g) Anilin + propanoil klorür \longrightarrow
 (h) Tetraetilammonyum hidroksit $\xrightarrow{\text{ISI}}$
 (i) *m*-Dinitrobenzen + $\text{H}_2\text{S} \xrightarrow[\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]{\text{NH}_3}$
 (j) *p*-Toluidin + Br_2 (aşırı) $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$

- 20.31** Aşağıdaki bileşikleri benzen ya da toluenden çıkararak, diazonyum tuzları üzerinden sentezleyiniz. (Problemin önceki basamaklarında elde ettiğiniz bir bileşiği yeniden sentezlemenize gerek yoktur.)

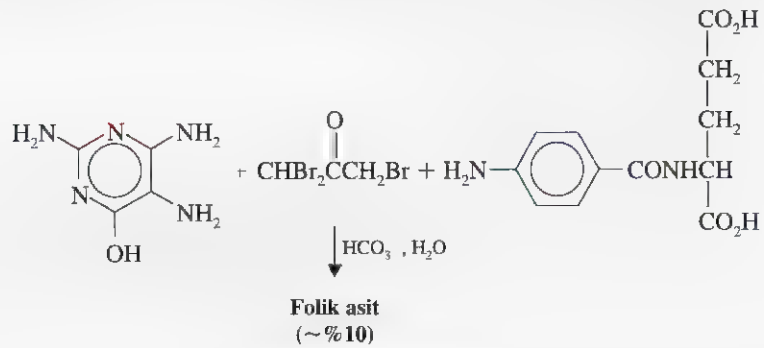
- (a) *p*-Florotoluen
 (b) *o*-İyodotoluen
 (c) *p*-Krozol
 (d) *m*-Diklorobenzen
 (e) *m*- $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CN})_2$
 (f) *m*-İyodofenol
 (g) *m*-Bromobenzonitril
 (h) 1,3-Dibromo-5-nitrobenzen
 (i) 3,5-Dibromoanilin
 (j) 3,4,5-Tribromofenol
 (k) 3,4,5-Tribromobenzonitril
 (l) 2,6-Dibromobenzoik asit
 (m) 1,3-Dibromo-2-iyodobenzen
 (n) 4-Bromo-2-nitrotoluen
 (o) 4-Metil-3-nitrofenol



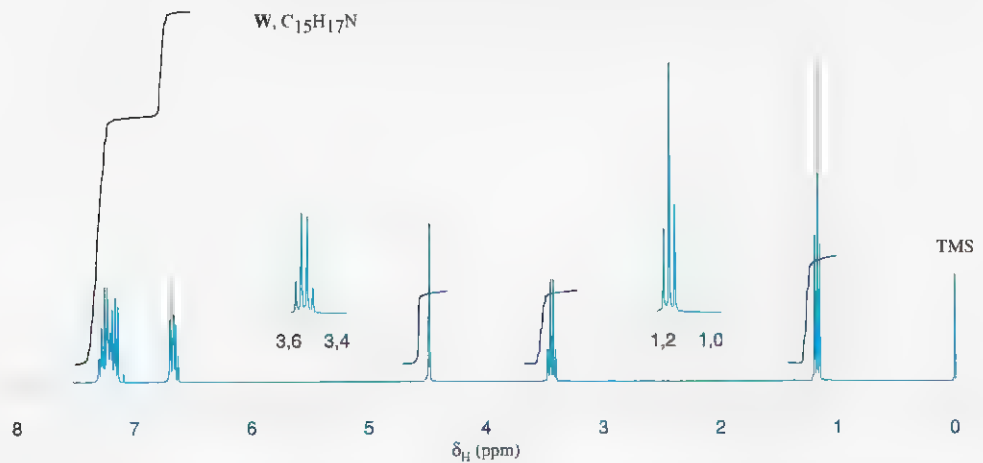
- 20.32** Aşağıdaki bileşikleri birbirinden ayırt etmek için basit kimyasal tepkimeler yazınız.

- (a) Benzilamin ve benzamit
 (b) Alilamin ve propilamin
 (c) *p*-Toluidin ve *N*-metilanilin
 (d) Sikloheksilamin ve piperidin
 (e) Piridin ve benzen
 (f) Sikloheksilamin ve anilin
 (g) Trietilamin ve dietilamin
 (h) Tripropilaminyum klorür ve tetrapropilamonyum klorür
 (i) Tetrapropilamonyum klorür ve tetrapropilamonyum hidroksit

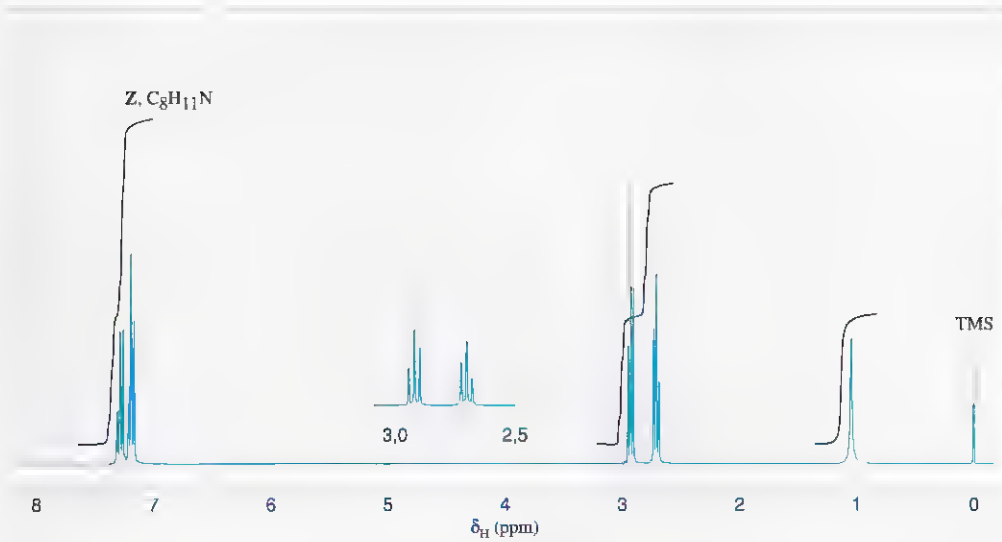
- 20.33** Anilin, *p*-kresol, benzoik asit ve toluen karışımını laboratuvarda kullandığınız basit reaktiflerle nasıl ayırabileceğinizi denklemlerle belirtiniz.
- 20.34** β -Aminopropiyonik asidi ($\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-$) süksinik anhidritten çıkarak nasıl sentezlersiniz? (β -Aminopropiyonik asit pantotenik asit sentezinde kullanılır; bakınız Problem 18.34.)
- 20.35** Aşağıdaki bileşiklerin her birini belirtilen bileşiklerden ve başka gerekli reaktiflerden çıkarak nasıl sentezlersiniz?
 (a) 1,10-Dekandiolden ($\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_{10}\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ 2Br
 (b) Süksinik asit, 2-bromoetanol ve trimetilaminden başlayarak süksinilkolin bromür (bkz. bölüm girişi).
- 20.36** Folik asitin ticari sentezinde aşağıdaki üç bileşik sulu sodyum bikarbonat ile ısıtılır. Folik asit veren bu tepkimeler için uygun mekanizmalar öneriniz.



- 20.37** W bileşiği ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$) benzensülfonil klorür ve sulu potasyum hidroksitle etkileştirildiğinde belirgin bir değişim gözlenmez. Bu karışımın asitlendirilmesi berrak bir çözelti verir. W'nun ^1H NMR spektrumu Şekil 20.7'de görülmektedir. W için bir yapı öneriniz.



Şekil 20.7 W bileşiğinin 300 MHz ^1H NMR spektrumu, Problem 20.37. Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.



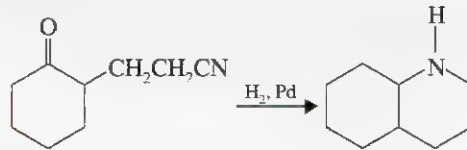
Şekil 20.8 Z bileşiğinin 300 MHz ^1H NMR spektrumu, Problem 20.38. Sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca gösterilmiştir.

20.38 X, Y ve Z nin yapıları nasıldır?

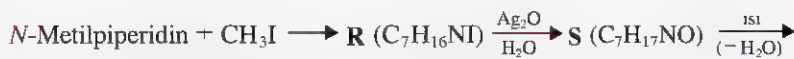


X'in ^1H NMR spektrumu δ 7,3'te çoklu (5H) ve δ 4,25'te birli (2H) olmak üzere iki sinyal verir. X'in İR spektrumu $680 - 840 \text{ cm}^{-1}$ aralığında 690 cm^{-1} ve 770 cm^{-1} 'de piklere sahiptir. Y'nin ^1H NMR spektrumu X'inkine benzer: δ 7,3'te çoklu (5H), δ 3,7'de (2H) birli (2H). Z'nin ^1H NMR spektrumu Şekil 20.8'de görülmektedir.

20.39 Aşağıdaki tepkimeye bu bölümde öğrendiğiniz tepkimelerden yararlanarak bir mekanizma öneriniz?



20.40 R – W bileşiklerinin yapılarını yazınız:



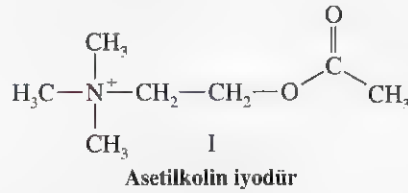
20.41 A ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$) bileşiği seyreltik HCl'de çözünür İR soğurma spektrumu $3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde iki band verir. A'nın genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C

spektrumu Şekil 20.9'da verilmiştir. A'nın yapısı nasıldır?

20.42 B bileşiği A'nın (Problem 20.41) bir izomeridir ve seyreltik HCl'de çözünür. E'nin İR spektrumunda $3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde band gözlenmez. B'nin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C spektrumu Şekil 20.9'da verilmiştir. B'nin yapısını yazınız.

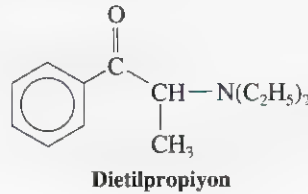
20.43 C ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$) bileşiği pozitif Tollens testi verir ve seyreltik HCl'de çözünür. İR spektrumu 1695 cm^{-1} civarında kuvvetli bir band verir, fakat $3300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde band vermez. Genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumu Şekil 20.9'da görülmektedir. C için bir yapı öneriniz.

20.44 Organik çıkış maddesi olarak dimetilamin, oksiran ve asetil klorür kullanarak asetilkolin iyodürü sentezleyiniz.



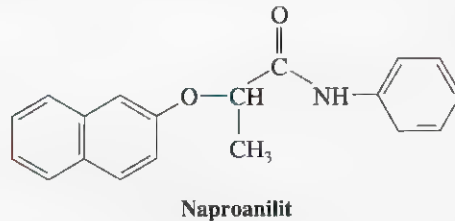
20.45 Etanolamin, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, ve dietanolamin, $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, emülsifiye edici bir madde oluşturmak ve asidik gazları soğurmak için ticari olarak kullanılır. Bu iki bileşiği nasıl sentezleyebilirsiniz?

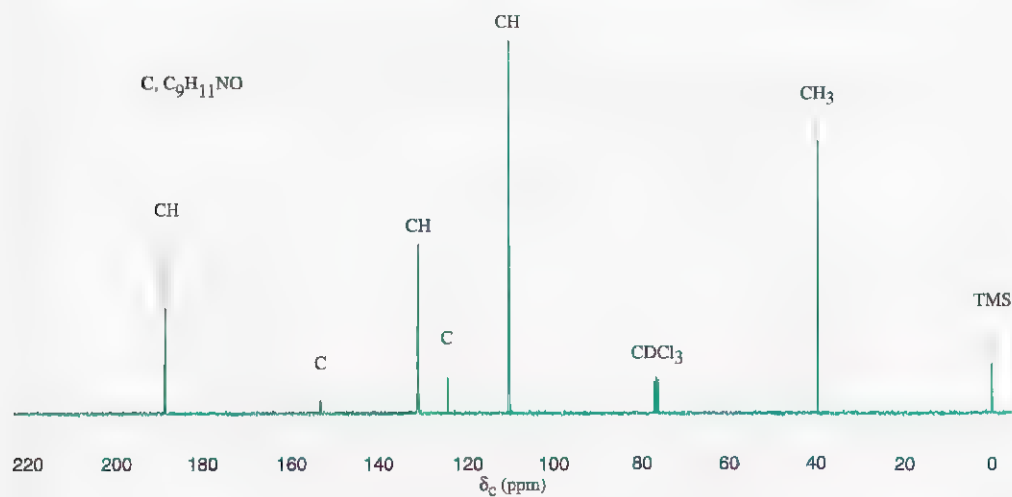
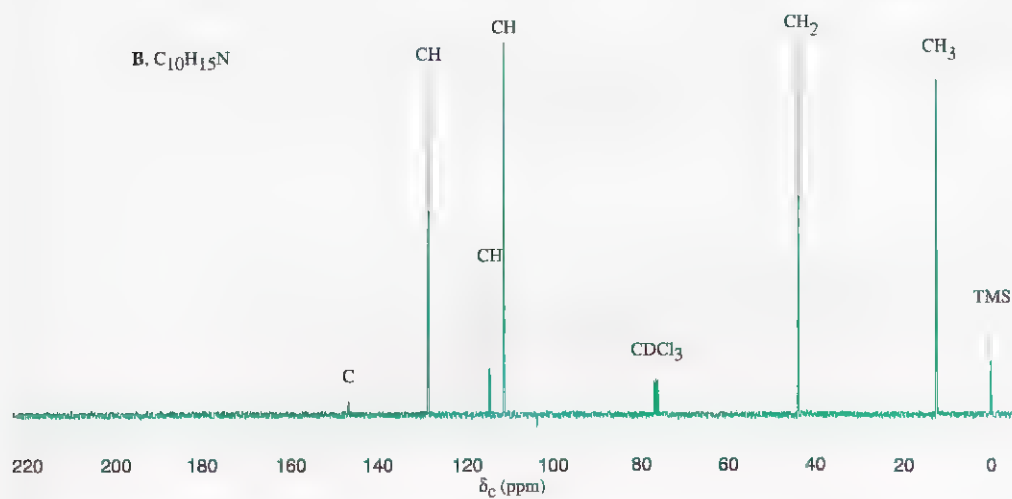
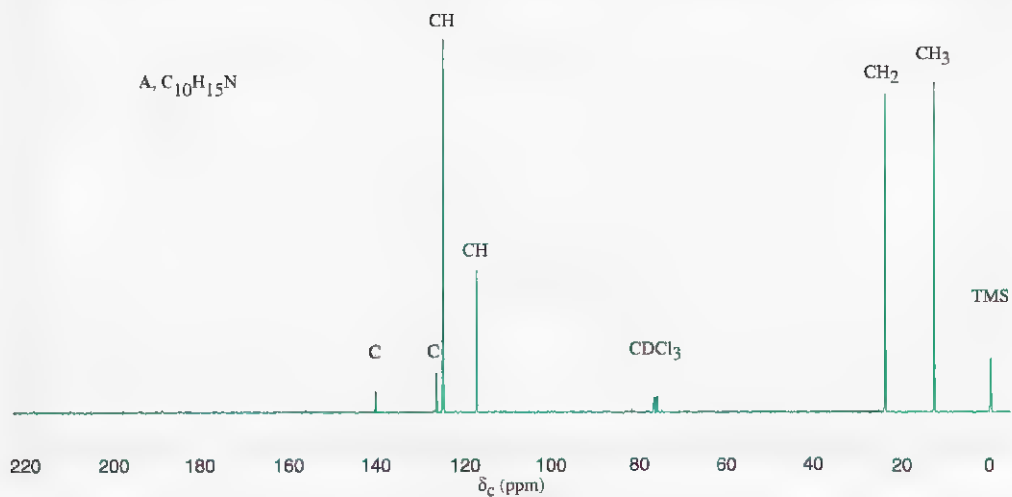
20.46 Dietilpropiyon (aşağıda verilen yapıya bakınız) anoreksiya tedavisinde kullanılan bir bileşiktir. Benzenden çıkarak ve gerekli maddeleri kullanarak dietilpropiyonun sentezini tasarlayınız.



20.47 Hofmann tepkimesinin bir molekül içi çevrilme olduğunu, yani göçen R grubunun amit grubundan hiçbir zaman tam olarak ayrılmadığını kanıtlayan bir deney tasarlayınız.

20.48 Asya ülkelerinde pirinç tarlalarında yabancı ot mücadelesinde kullanılan naproanilitin sentezini propanoik asit, anilin ve 2-naftolden çıkarak nasıl yapabilirsiniz?





Şekil 20.8 Problem 20.41 – 20.43'teki A, B ve C bileşiklerinin genişband proton-eşleşmesiz ^{13}C NMR spektrumları. DEPT ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen bilgiler her pikin üzerinde verilmiştir.

***20.49** Fenil izotiyosiyanat, $C_6H_5N=C=S$, lityum alüminyum hidrür ile indirgen-
diğinde oluşan ürünün spektral verileri aşağıdadır;

MS (m/z): 107, 106

IR (cm^{-1}): 3330 (keskin), 3050, 2815, 760, 700

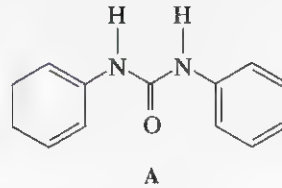
1H NMR (δ): 2,7 (b), 3,5 (geniş), 6,6 (ç), 7,2 (ü)

^{13}C NMR (δ): 30 (CH_3), 112 (CH), 117 (CH), 129 (CH), 150 (C)

(a) Ürünün yapısı nedir?

(b) 106 m/z pikini veren yapı nasıldır ve nasıl oluşmuştur? (Bir iminyum iyonudur.)

***20.50** *N,N'*-Difenilüre (A) piridin içerisinde tosil klorürle tepkimeye sokulunca B ürünü oluşur.



B'nin spektral verileri aşağıdadır:

MS (m/z): 194 (M^+)

IR (cm^{-1}): 3060, 2130, 1590, 1490, 760, 700

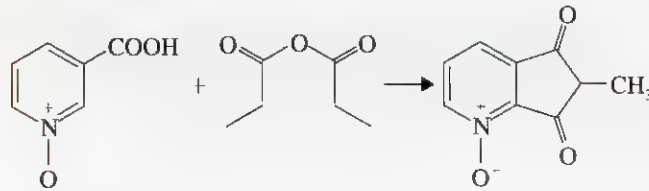
1H NMR (δ): yalnız 6,9 – 7,4 (ç)

^{13}C NMR (δ): 122 (CH), 127 (CH), 130 (CH), 149 (C), ve 163 (C)

(a) B'nin yapısı nedir?

(b) B'nin oluşumu için bir mekanizma öneriniz.

*** 20.51** Aşağıdaki tepkimenin meydana gelişini açıklayan bir mekanizma öneriniz.



***20.52** Aseton, susuz kalsiyum klorür (bir su çekici madde) içerisinde susuz amon yak ile etkileştirilirse tepkime karışımının organik fazında, kristal bir C ürünü elde edilir.

C'nin spektral verileri aşağıdadır:

MS (m/z): 155 (M^+), 140

IR (cm^{-1}): 3350 (keskin), 2850 – 2960, 1705

1H NMR (δ): 2,3 (b, 4H), 1,7 (1H; D_2O 'da kaybolur) ve 1,2 (b, 12H)

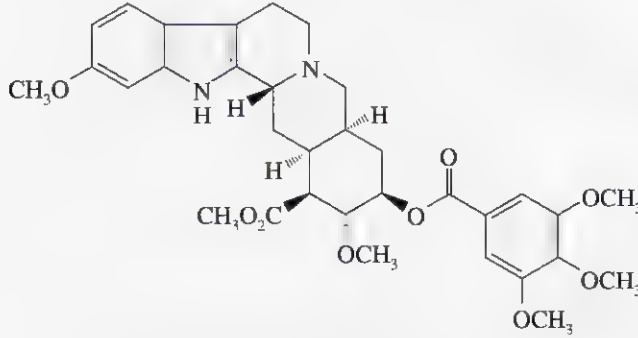
(a) C'nin yapısı nedir?

(b) C'nin oluşumu için bir mekanizma öneriniz.



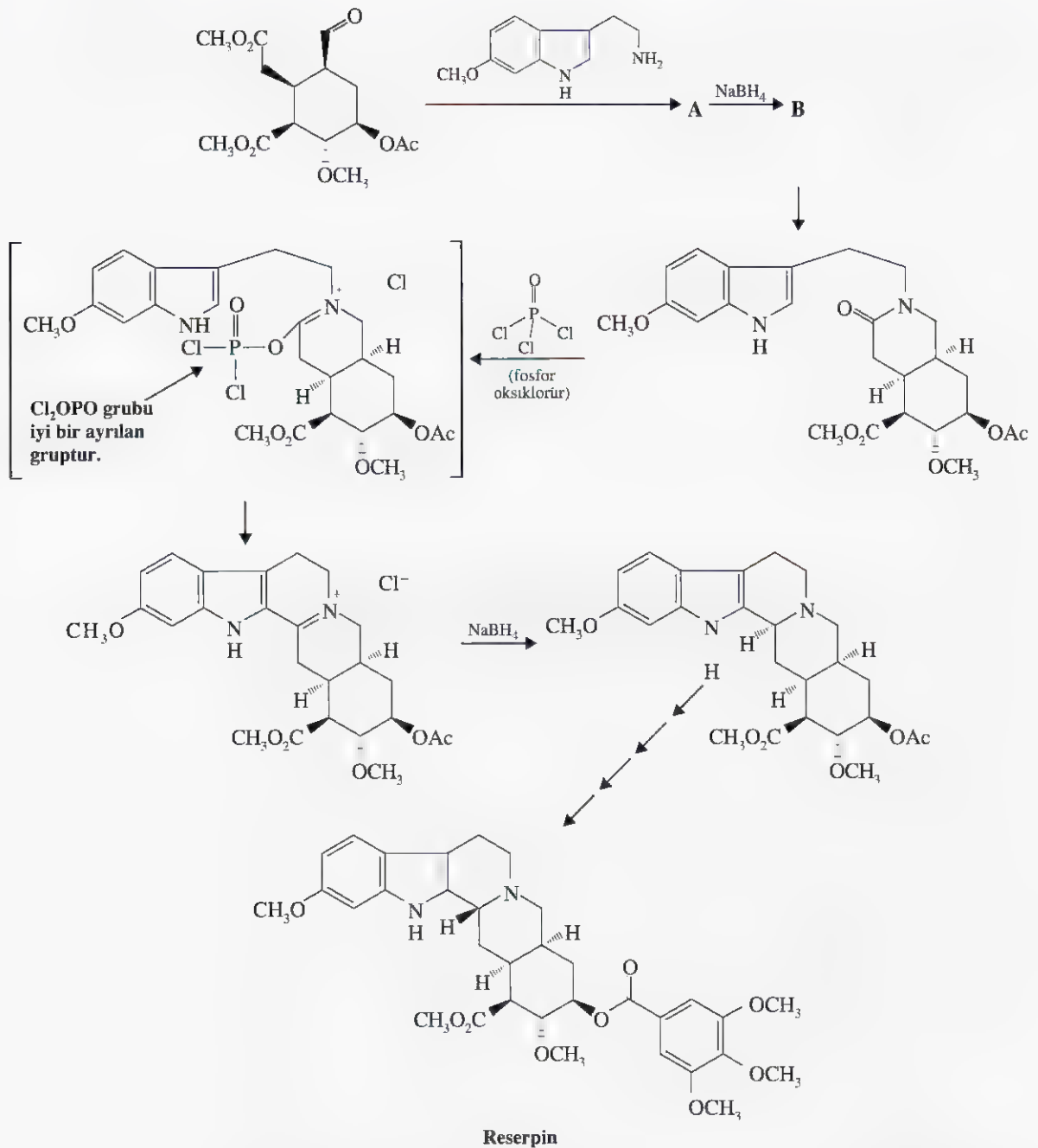
ÖĞRENME GRUBU PROBLEMLERİ

1. Reserpin alkaloidler sınıfından doğal bir üründür (bakınız Özel Konu F). Reserpin, Hint yılan kökü, *Rauwolfia serpentina*dan izole edilmiştir. Reserpin yüksek tansiyonda, sinirsel ve ruhsal bozukluklarda ilaç olarak kullanılır. Altı stereomerkez içeren reserpinin sentezi 1955 yılında R. B. Woodward tarafından gerçekleştirilen önemli bir olaydı. Bu sentez, aminler ve ilgili azot taşıyan fonksiyonel gruplar içeren çeşitli bir dizi tepkimeye gerçekleştirilmiştir.



Reserpin

- (a) Sayfa 996'da verilen şemadaki ilk iki basamağın amacı, amit üzerinden, bir ikincil amin hazırlamaktır. Birinci ve ikinci basamaktan oluşan sırasıyla, **A** ve **B** ürünlerinin yapılarını çiziniz. **A**'nın oluşum mekanizmasını yazınız.
 - (b) Tepkimenin sonraki basamağı, yeni bir halka kapanması ile birlikte, bir üçüncül amin oluşumudur. Amit fonksiyonel grubunun fosfor oksiklorür (POCl_3) ile tepkimeye girerek, parantez içindeki ara üründe ayrılan grubun yerine nasıl geçtiğini oklarla belirtiniz.
 - (c) Parantez içindeki ara ürünün verdiği halka kapanması, indol halkaları için karakteristik bir elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesidir. Yapının indol halkası içeren kısmı neresidir. İndol halkasındaki azot atomunun, konjugasyon yoluyla, komşu karbon atomuna nasıl elektron vererek bunun elektrofile atağını sağladığını gösteren bir mekanizma yazınız. Bu durumda parantezdeki ara ürünün indolü tarafından yapılan atak, bir katılma-ayırılma tepkimesidir ve bir bakıma ayrılan gruplar taşıyan karbonillerle meydana gelen tepkimelere benzer.
2. (a) Bir öğrenciye bilinmeyen iki bileşenli bir karışım veriliyor ve bunları ayırıp teşhis etmesi isteniyor. Bileşiklerden biri bir amin, diğeri nötr bir bileşiktir (hiç biri belirgin asit ve baz özelliği göstermiyor). Bilinmeyen amini nötr bileşikten dietil eter ve %5'lik HCl ve %5'lik NaHCO_3 çözeltilerinden yararlanarak, ekstraksiyon tekniğiyle nasıl ayırabilirsiniz? Karışım dietil eterde tamamen çözünüyor, ama pH 7 olan suda her ikisi de çözünmüyor. Aminin organik gruplarını R ile simgeleyerek, öngördüğünüz asit-baz tepkimelerinin basamaklarını yazınız. İlgilendiğiniz bileşiğin ayırma işlemi sırasında verilen bir zamanda niçin eter fazında ya da sulu fazda olduğunu açıklayınız.
 - (b) Amin başarıyla izole edilip saflaştırıldıktan sonra, sulu sodyum hidroksit varlığında benzensülfonil klorürle etkileştiriyor. Bu işlemde oluşan çözelti asitlendirildiğinde bir çökelek oluşuyor. Burada yapılan, aminleri sınıflandırmak için kullanılan Hinsberg testidir. Bilinmeyen bileşik hangi amin sınıfındadır? Birincil, ikincil ya da üçüncül? Bu sınıflandırma için kullandığınız tepkimeleri bir genel amin için yazınız. (Sayfa 996'da devam ediyor.)



2. (devamı) (c) Saflaştırılan bilinmeyen amin İR, NMR ve MS ile analiz ediliyor ve aşağıdaki veriler elde ediliyor. Bu bilgiler ışığında bilinmeyen aminin yapısı için ne söyleyebilirsiniz? Önerdiğiniz yapının spektral verilere uyduğunu gösteriniz.

IR (cm^{-1}): 3360, 3280, 3020, 2962, 1604, 1450, 1368, 1021, 855, 763, 700, 538

^1H NMR (δ): 1,35 (i, 3H), 1,8 (gb, 2H), 4,1 (d, 1H), 7,3 (ç, 5H)

MS (m/z): 121, 120, 118, 106 (temel pik), 79, 77, 51, 44, 42, 28, 18, 15

Heterohalkalı Aminlerin Tepkimeleri ve Sentezleri

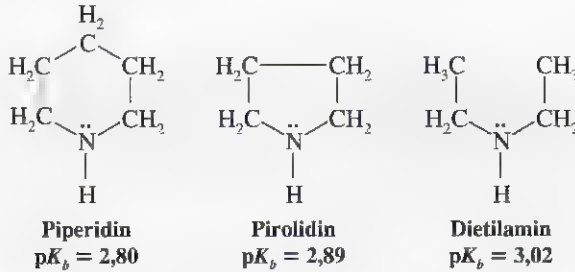


Kinolin

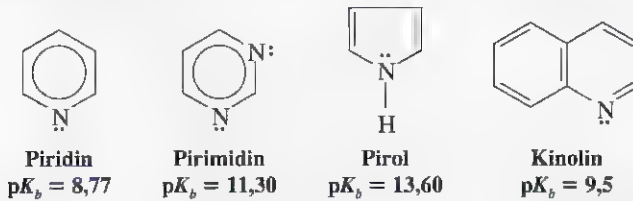
Heterohalkalı aminlerin pek çok tepkimesi daha önce gördüğümüz aminlerin tepkimelerine benzer.

E.1 HETEROHALKALI AMİNLERİN BAZLIĞI

Aromatik olmayan heterohalkalı aminlerin bazlıkları açık zincirli aminlerin bazlıklarına çok yakındır.*



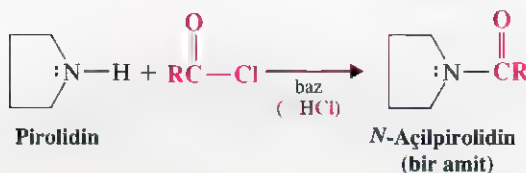
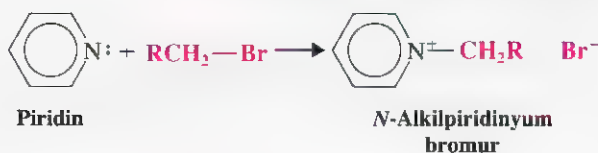
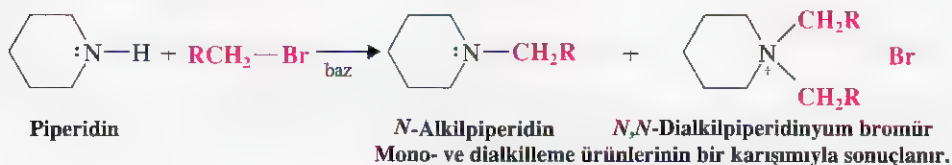
Sulu çözeltilerde piridin, pirimidin ve pirol gibi aromatik heterohalkalı aminler, aromatik olmayan aminlerden ve amonyaktan çok daha zayıf bazlardır. (Ancak, anilin ve pirol gaz fazında amonyaktan daha baziktir. Bu durum bağlı bazlıkta sarılmanın çok önemli olduğunu gösterir, bkz. Altbölüm 20.3)



* Altbölüm 20,3'te aminlerin bağlı bazlığını eşlenik asitlerinin pK_a değerlerine göre karşılaştırdık. Burada ise bazlığı karşılaştırmak için bir diğer yöntemi, pK_b değerlerini kullanacağız. $pK_a + pK_b = 14$, buradan $pK_b = 14 - pK_a$.

E.2 ALKİLLEME VE AÇİLLEME TEPKİMELERİNDE NÜKLEOFİLLER OLARAK HETEROHALKALI AMİNLER

Pek çok heterohalkalı amin, halkalı olmayan aminlerinkilere çok benzeyen alkilleme ve açilleme tepkimesi verir.



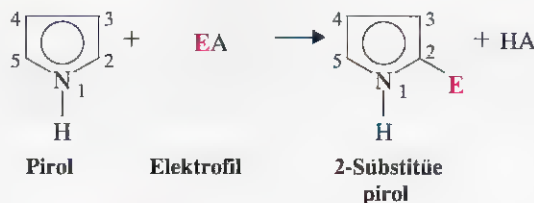
Problem E.1 ➤ Aşağıdaki tepkimelerden hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz?

- (a) Piperidin + asetik anhidrit \rightarrow
- (b) Piridin + metil iyodür \rightarrow
- (c) Pirolidin + ftalik anhidrit \rightarrow
- (d) Pirolidin + (aşırı) metil iyodür $\xrightarrow{\text{(baz)}}$
- (e) (d)'nin ürünü + Ag₂O, H₂O, sonra ısı \rightarrow

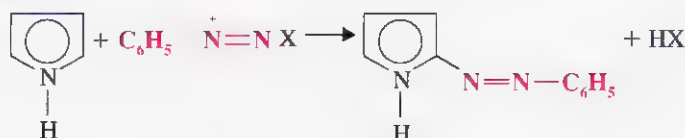
E.3 AROMATİK HETEROHALKALI AMİNLERİN ELEKTROFİLİK YER DEĞİŞTİRME TEPKİMLERİ

Pirol, elektrofilik yer değiştirmeye karşı oldukça duyarlıdır ve yer değiştirme başlıca 2 konumunda olur.

Genel Tepkime

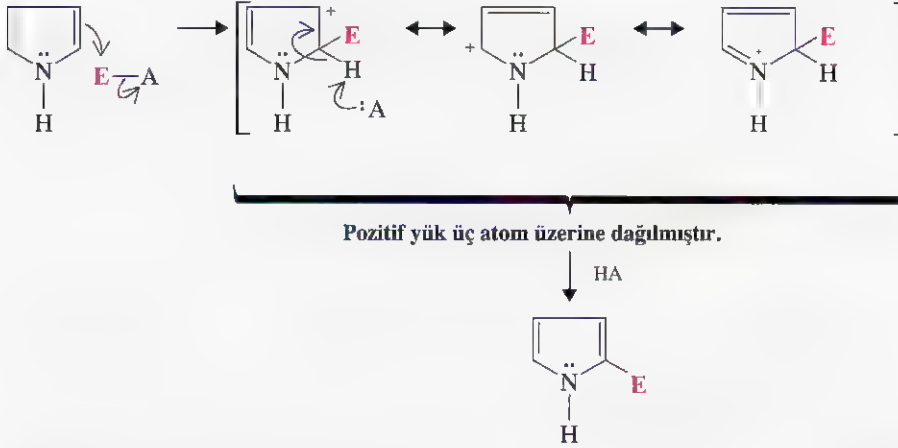


Özel Örnek

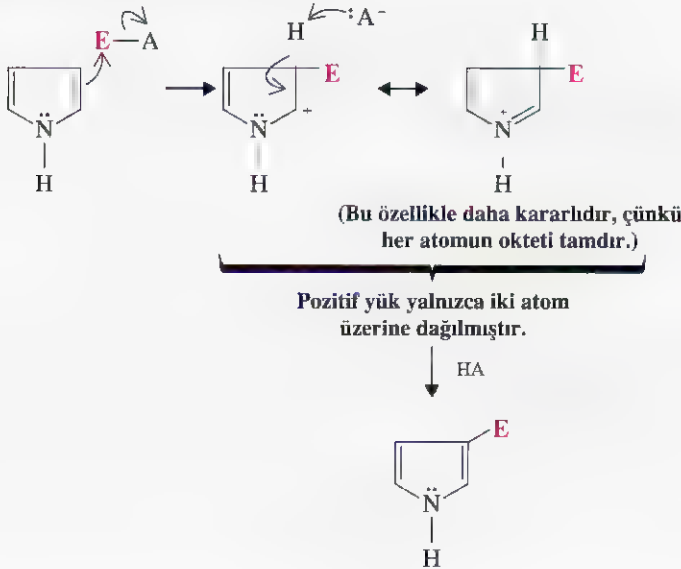


Elektrofilik yer değiştirmenin niçin 2 konumunu yeğlediğini, aşağıdaki rezonans yapıları inceleyerek anlayabiliriz.

Pirolün 2 Konumunda Yer Değiştirme



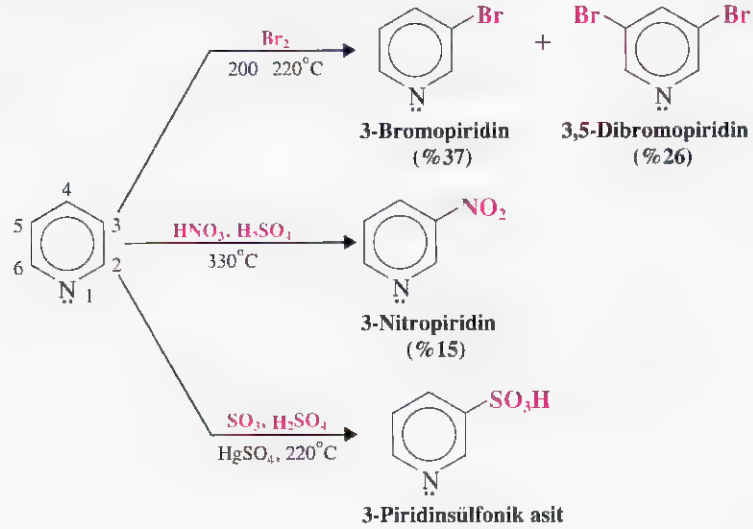
Pirolün 3 Konumunda Yer Değiştirme



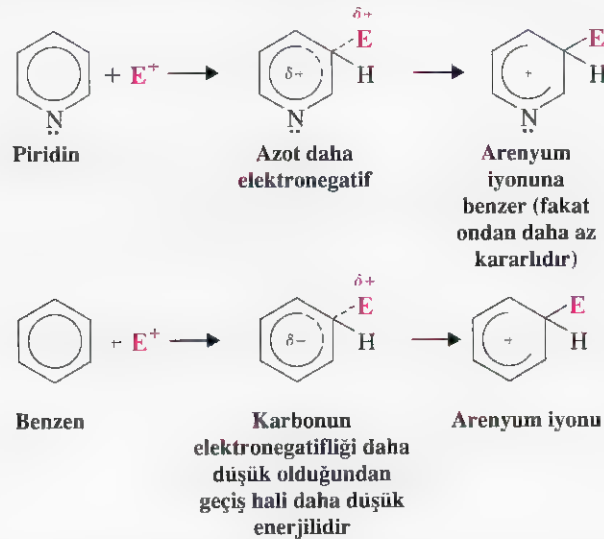
Her iki ara ürün de melez yapıya katkı sağlayan nispeten kararlı yapılar olsa da, 2 nolu konuma atak sonucu oluşan ara ürün ek bir rezonans yapıyla kararlı kılınır, ve pozitif yük iki atoma değil üç atoma dağılır. Bunun anlamı, bu ara ürünün daha kararlı olduğu ve 2 konumuna olan atağın daha küçük serbest aktifleşme enerjisine sahip olduğudur.

Piridin elektrofilik yer değiştirmeye karşı benzenden daha az etkindir. Piridin Friedel-Crafts alkilleme ve açılmasını vermez, diazonyum bileşikleriyle kenetlenmez. Piridin bromlanması gerçekleştirilebilirse de, ancak buhar fazında, 200 °C'da mümkündür ve radikalik mekanizma üzerinden yürüdüğü sanılmaktadır. Nitrolama ve sülfolama da

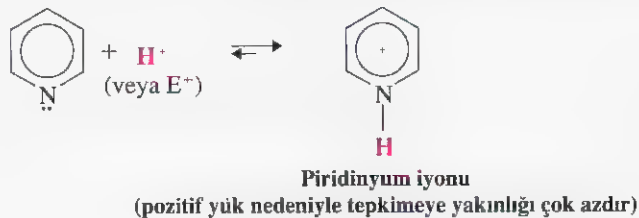
şiddetli koşullarda olur. Elektrofilik yer değiştirme, eğer gerçekleşirse, hemen hemen her zaman 3 konumunda meydana gelir.



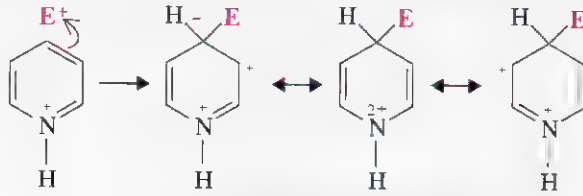
Piridinin benzene göre düşük etkinliğini kısmen, azotun karbona göre daha elektro-negatif olmasına bağlayabiliriz. Azot, daha elektronegatif olduğundan, elektrofilik yer değiştirmede pozitif yüklü iyonu (bir arenyum iyonuna benzer) oluşturan geçiş halini karakterize eden elektron eksikliğini daha az barındırabilir.



Piridinin elektrofilik yer değiştirmeye daha az yatkın olmasının ana nedeni, piridin'in bir proton ya da diğer bir elektrofille, başlangıçta, piridinyum iyonuna dönüşmesi olabilir.



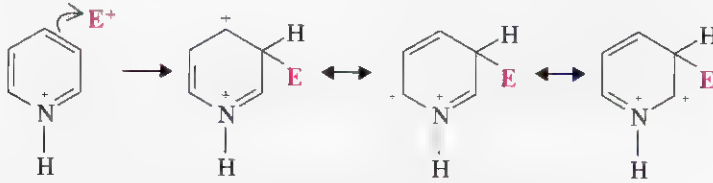
4 Konumuna (veya 2 konumuna) elektrofilik atak, ara ürün melezine katkı sağlayan rezonans yapıların özellikle kararsız olması nedeniyle yeğlenmez.



Azotun altı elektronlu olması ve iki pozitif yük taşıması nedeniyle özellikle kararsız

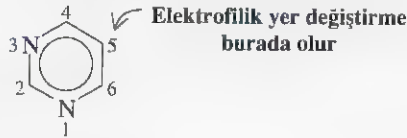
2 Konumuna atak için de benzer rezonans yapıları yazılabilir.

Piridinin 3 konumuna atakta oluşan melez yapıya özellikle kararsız ya da özellikle kararlı bir yapı katkıda bulunmaz; sonuç olarak 3 konumuna atak yeğlenir ama yavaş gerçekleşir.



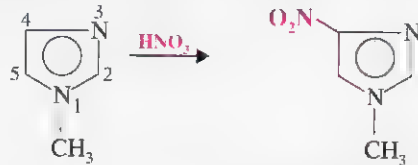
Meleze katkıda bulunan özellikle kararsız ya da kararlı bir yapı yok.

Pirimidin, elektrofilik yer değiştirmeye karşı piridinden bile daha az etkindir. (Niçin?) Eğer elektrofilik yer değiştirme gerçekleşirse, bu, 5 konumunda olur.



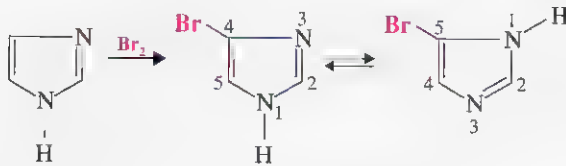
Pirimidin

İmidazol elektrofilik yer değiştirmeye karşı piridin ya da pirimidinden daha fazla fakat pirolden daha az etkindir. 1 Konumunda süstitüent taşıyan imidazoller elektrofilik yer değiştirmeyi 4 konumunda verirler.



1-Metil-4-nitroimidazol

İmidazolün kendisi de benzer şekilde elektrofilik yer değiştirme verir. Ancak, tautomerleşme 4 ve 5 konumlarını eşdeğer hale getirir.



4-(5)-Bromoimidazol

Problem E.2 ➤ Piyol ve imidazolün her ikisi de zayıf bazdır; bunlar, kuvvetli bazlarla tepkimeye girerek anyonlarını verirler.



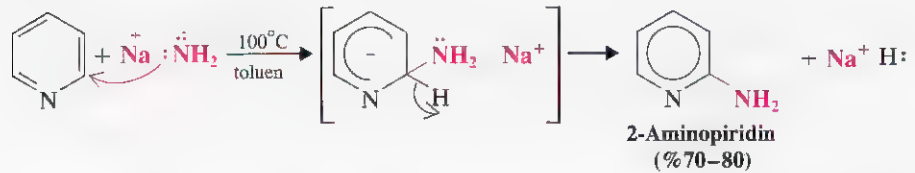
(a) Bu anyonlar daha önce gördüğümüz karbosiklik anyona benzerler. Karboksilik anyon nedir? (b) Piyol ve imidazol anyonlarının kararlılıklarından sorumlu olan rezonans yapılarını yazınız.

E.4 PİRİDİNİN NÜKLEOFİLİK YER DEĞİŞTİRME TEPKİMLERİ

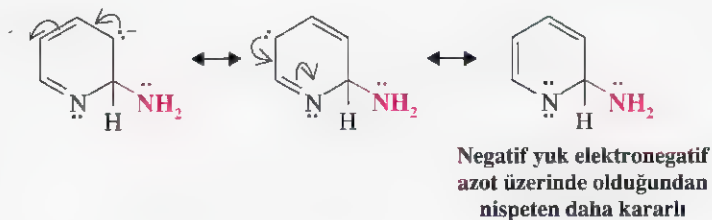
Piridin halkası, tepkimelerinde, kuvvetli elektron-çeken bir grup taşıyan benzen halkasına benzer. Piridin'in elektrofilik yer değıştirmelere karşı etkinliği nispeten az olmakla birlikte, nükleofilik yer değıştirmelere karşı etkinliği oldukça fazladır.

Önceki altbölümde piridin ve benzenin elektrofilik yer değıştirmeye karşı etkinliklerini karşılaştırdık ve piridin'in daha az etkin oluşunu halkadaki azotun elektronegatifliğine bağladık. Çünkü azot karbondan daha elektronegatifdir ve elektrofilik aromatik yer değıştirmede hız belirleyen basamağın geçiş halindeki elektron eksikliğini daha az barındırabilir. Diğer yandan, azotun karbondan daha fazla olan elektronegatifliği, *nükleofilik yer değıştirmede*, bir aromatik halkada nükleofilin bağlanması ile meydana gelen aşırı *negatif yükü* kendi üzerinde *daha fazla* tutabilir.

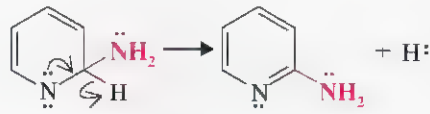
Örneğ'in, piridin sodyum amit ile tepkimeye girerek 2-aminopiridin verir. Chichibabin tepkimesi denen bu önemli tepkimede amit iyonu (NH_2^-) bir hidrür iyonu (H^-) ile yer değıştirir.



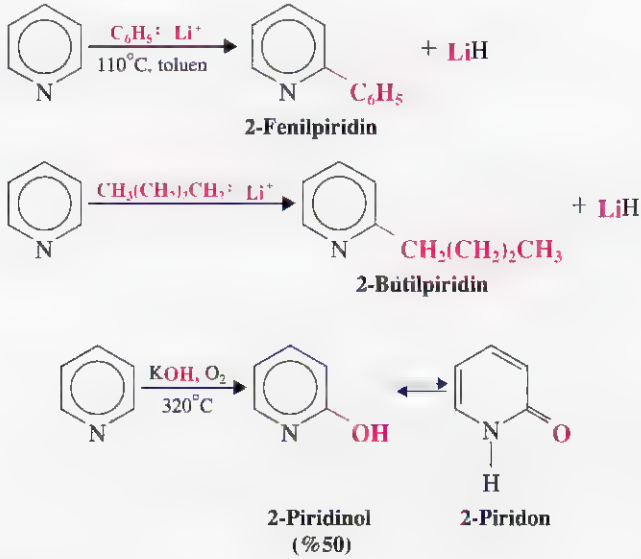
Bu tepkimedeki ara ürüne katkı sağlayan rezonans yapılarını incelersek halkanın azot atomunun negatif yükü nasıl barındırdığını görebiliriz.



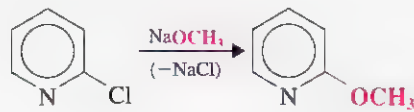
Bu basamakta ara ürün bir hidrür iyonu kaybeder ve 2-aminopiridin haline gelir*.



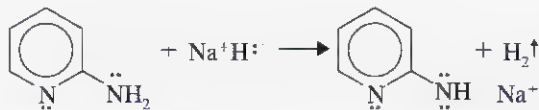
Piridin; fenillityum, bütillityum ve potasyum hidroksitle de benzer nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri verir.



2-Kloropiridin sodyum metoksitle tepkimeye girer ve 2-metoksipiridin verir:

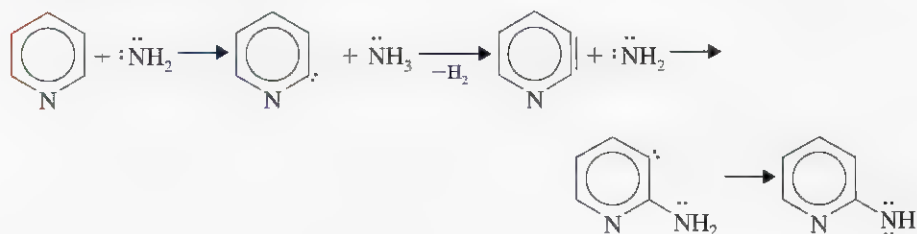


* Pratikte bunun ardından bir tepkime daha olur; 2-aminopiridin sodyum hidrürle tepkimeye girerek bir sodyo türevi verir ve bu da dengeyi sağa kaymasına yardım eder.



Tepkime tamamlandığında tepkime karışımına soğuk suyun ilave edilmesi sodyo türevini 2-aminopiridine dönüştürür.

Problem E.3 ➤ Altbölüm E.4'teki, piridin'in aminlenmesi için diğer bir mekanizma "piridin" ara ürünü içerir, yani,

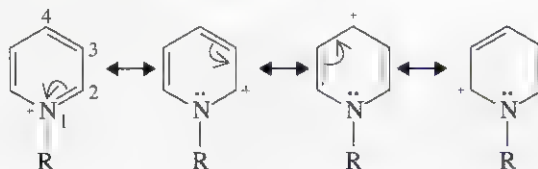


Bu mekanizma, 3-deütyopiridin ile sodyum amitin tepkimeye sokulduğu bir deneyde engellendi. Her iki mekanizmada deüteryumun ne olduğunu gösteriniz ve durumu açıklayınız.

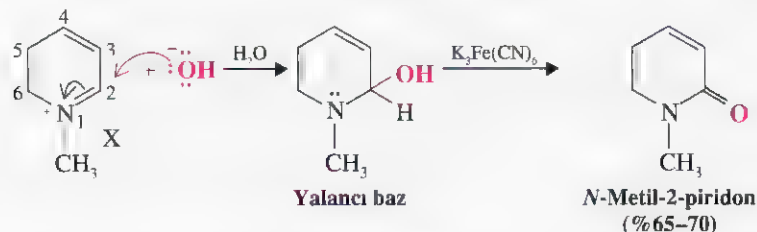
Problem E.4 ➤ 2-Halopiridinler nükleofilik yer değiştirmeye piridin'in kendisinden daha kolay uğrarlar. Buradaki etken nedir?

E.5 PİRİDİNYUM İYONLARINA NÜKLEOFİLİK KATILMALAR

Piridin iyonları, aşağıdaki rezonans yapılarının katkılarından dolayı, 2 veya 4 konumlarında nükleofilik atağa karşı özellikle duyarlıdır.



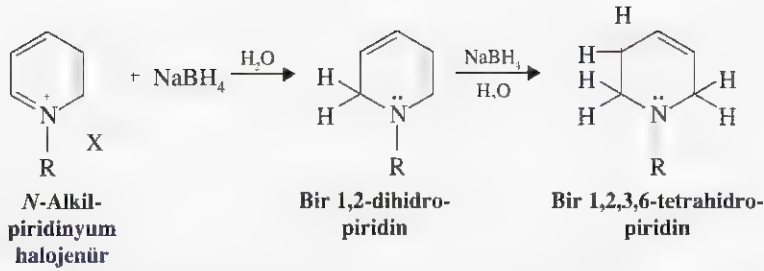
Örneğin, *N*-alkilpiridinyum halojenürler hidroksit iyonları ile başlıca 2 konumlarından tepkimeye girerler; bu, *yalancı baz* denilen bir katılma ürününün oluşmasına yol açar.



Bu yalancı bazın potasyum ferrisiyonürle yükseltgenmesi bir *N*-alkilpiridon verir.

Piridinyum iyonlarına nükleofilik katılmalar, özellikle *hidrür iyonlarının* katılması kimyacıların oldukça ilgisini çekmiştir. Çünkü bu tepkimeler, önemli bir koenzim olan nikotinamid adenin dinükleotitin (NAD^+ , Altbölüm 14.10) biyolojik indirgenmesine benzerdir.

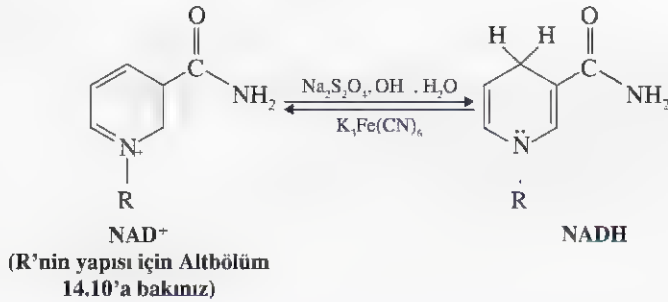
Birçok model tepkime bu çalışmalarla ilişkili olarak yapılmıştır. Örneğin *N*-alkilpiridinyum iyonu sodyum borhidrür (hidrür iyonu oluşturur) ile etkileştirilmiş, fakat katılmanın 2 konumunda meydana geldiği ve buna çoğu kez genellikle daha ileri indirgenmelerin de eşlik ettiği görülmüştür:



Buna karşılık piridinyum iyonunun bazik sodyum ditiyonit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) ile etkileştirilmesi yalnızca 4 konumundan özel bir katılma verir.

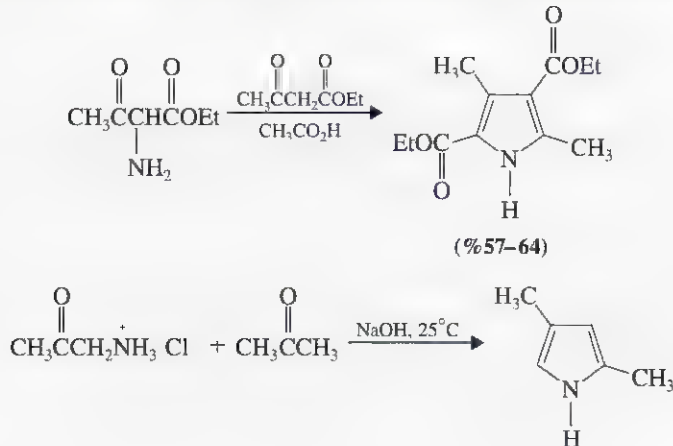


Sodyum ditiyonit sulu bazik çözeltide NAD^+ yı NADH 'ye indirir. Ditiyonit indirgemeyle oluşan NADH 'nin biyolojik olarak etkin olduğu ve potasyum ferrisiyonür ile NAD^+ ya yükseltgenebildiği görülmüştür.



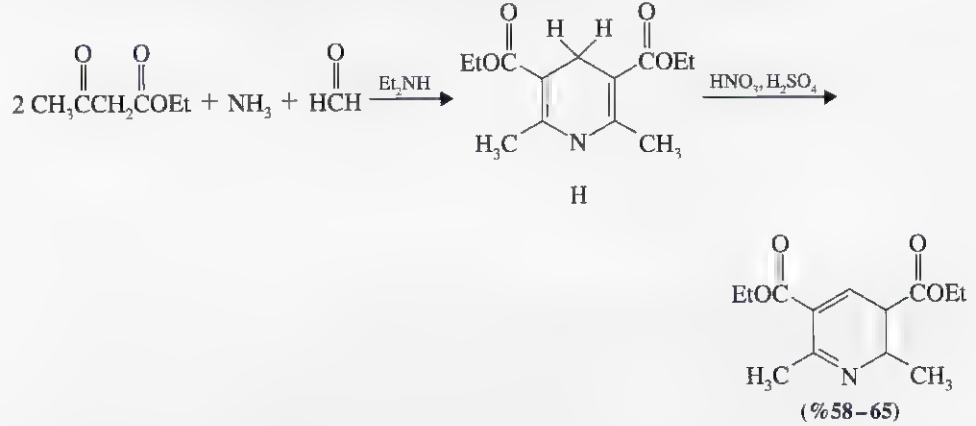
E.6 HETEROHALKALI AMİNLERİN SENTETİ

Pirollerin sentezi için kullanılan en genel ve yaygın yöntem, bir α -amino keton veya α -amino- β -keto ester ile bir keton ya da keto esteri kondenseleştirmektir. Bu tepkime, Knorr sentezi olarak adlandırılır ve asit ya da bazla katalizlenir. Aşağıda iki örnek verilmiştir:

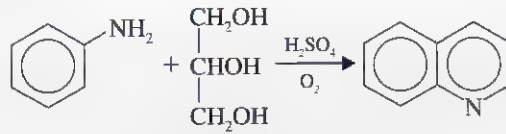


Problem E.3 ➤ Yukarıda henüz verilen süstitüe pirollerin iki sentezi için uygun birer mekanizma öneriniz.

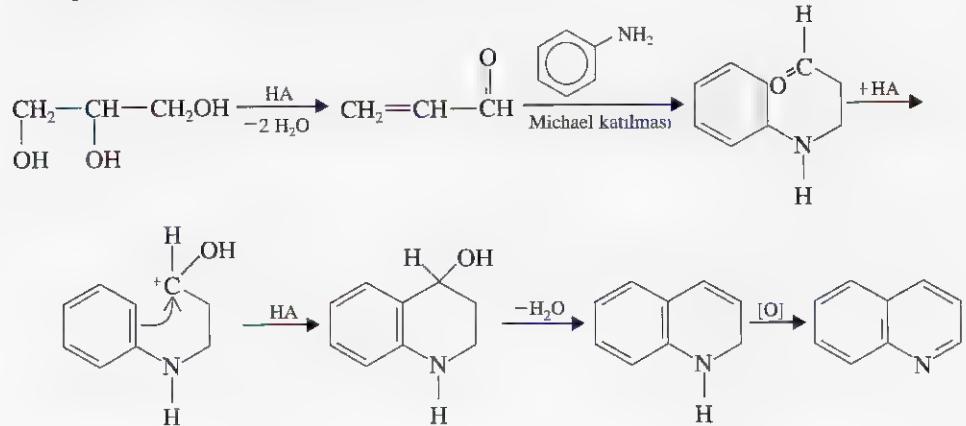
Piridin ve pek çok türevi kömür katranından izole edilir. Kömür katranından elde edilen piridinlerden de yer değıştirme yoluyla pek çok başka piridin türevi sentezlenir. En çok bilinen piridin sentezi Hantzsch sentezidir. Bu yöntemde bir β -keto ester bir aldehit ve amonyakla bir kondensasyon tepkimesine sokularak dihidropiridin elde edilir. Dihidropiridinin yükseltgenmesi de süstitüe piridin verir. Örneğin,



En güzel kinolin sentezi Skraup sentezidir. Bu yöntemde anilin, gliserinle sülfürik asit ve bir yükseltgen beraberinde ısıtılır. Burada, nitrobenzen ve hava dahil değışik yükseltgenler kullanılmıştır.



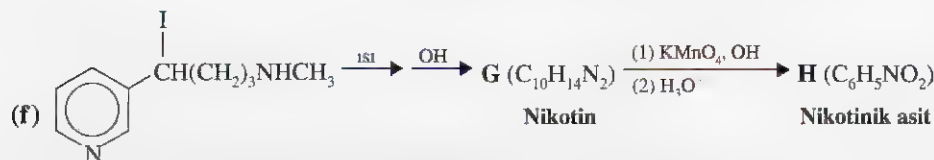
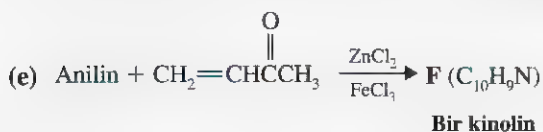
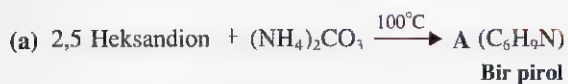
Tepkime aşağıdaki basamaklar üzerinden yürür:



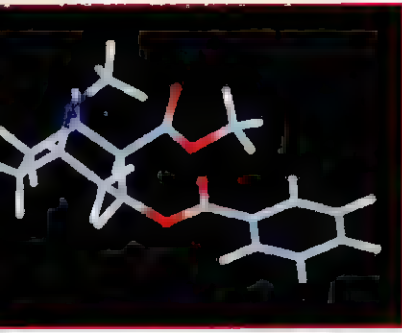
Birinci basamakta gliserin, bir asit varlığında propenal (akrolein) oluşturmak üzere dehidrate edilir. Daha sonra aniline Michael katılması ve ardından bir asit katalizli halkalanma dihidrokinolin verir. Son olarak, dihidrokinonun yükseltgenmesi kinolini oluşturur.

A – H bileşiklerinin yapılarını yazınız:

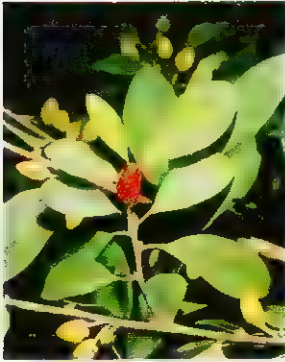
◀ Problem E.6



Alkaloitler



Kokain



Erythroxylum coca,
yaprakları yaklaşık %1
kokain içeren bir çalı.

Bitkilerin kabuk, kök, yaprak ve meyvelerinin özütlenmesinden çoğu kez, **alkaloitler** denilen ve azot içeren bileşikler elde edilir. Bunlara **alkaloit** denilmesinin nedeni, “baz gi-bi” davranan bileşikler olmaları, yani asitlerle tepkimeye girerek çoğu kez suda çözünebilen tuzlar vermeleridir. Alkaloitlerin çoğunda azot atomu heterohalkaların bir üyesidir. Ama az sayıda da olsa, bazı alkaloitlerin azotu birincil amin ya da kuaterner amonyum grubu halinde bulunabilir.

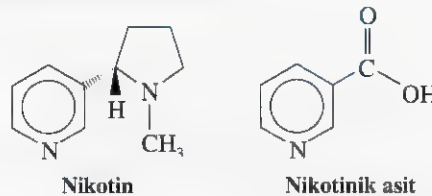
Pek çok **alkaloit**, hayvanlara verildiklerinde belirgin fizyolojik etkiler yapar. Bu et-kinin niteliği ve şiddeti **alkaloitten** **alkaloite** değişir. Bazı **alkaloitler** merkezi sinir sis-temini uyarır. Bazıları felç eder; bir kısmı kan basıncını artırırken, bir kısmı düşürür. **Alkaloitlerin** bazıları ağrı kesici, bazıları yatıştırıcı ödevi görürken, diğerleri bulaşıcı mikroorganizmaları yok eder. **Alkaloitlerin** pek çoğu yeterli dozda alındıklarında zehir etkisi yapar. Öyle ki, bu doz bazı **alkaloitler** için çok küçüktür. Zehir özelliklerine kar-şın, bir kısım **alkaloit** tıpta ilaç olarak kullanılır.

Alkaloitlerin sistematik adları çok seyrek kullanılır. Kullanılan yaygın adları köken-lerine göre verilmiştir. Bunların çoğu çıkarıldıkları bitkinin adından türetilmiştir. Örneğin, bir **alkaloit** olan striknin *Strychnos* bitkisinin tohumlarından elde edilir. Bazı **alkaloitlere** ilginç adlar da verilmiştir: Afyon **alkaloidi** olan morfinin adı eski Yunan rü ya tanrısı Morpheus’tan gelir. Tütün **alkaloidi** nikotin adını, tütün tohumlarını Fran-sa’ya ilk getiren eski bir Fransız elçisi Nicot’tan almıştır. **Alkaloit** adlarının sonunda genellikle –in son eki vardır. Bu ek **alkaloitlerin** birer amin olduğunu belirtir.

Alkaloitler, kimyacıların yüzlerce yıl ilgisini çekmiş ve binlercesi doğal kaynaklardan izole edilmiştir. Pek çoğunun yapıları, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle aydınlatılmış, yi-ne büyük bir kısmının yapısı laboratuvar sentezleri ile kanıtlanmıştır. **Alkaloit** kimyası ciltlerce kitabı dolduracak kadar geniştir. Biz burada ancak bir kaç tanesini göreceğiz.

F.1 PİRİDİN YA DA İNDİRGENMİŞ PİRİDİN HALKASI İÇEREN ALKALOİTLER

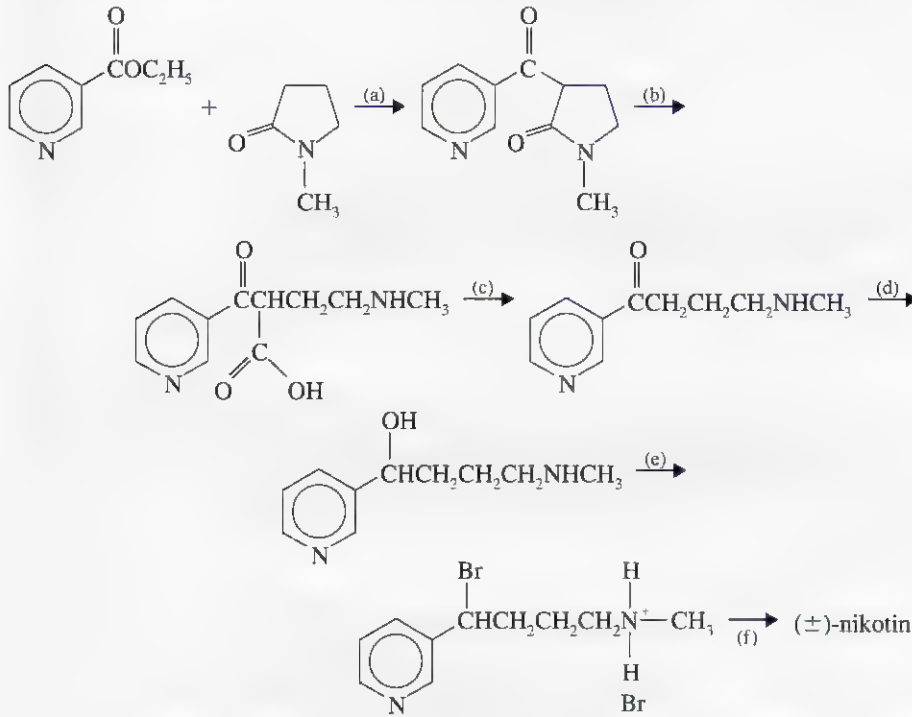
Tütün bitkisinin başlıca **alkaloiti** nikotindir.



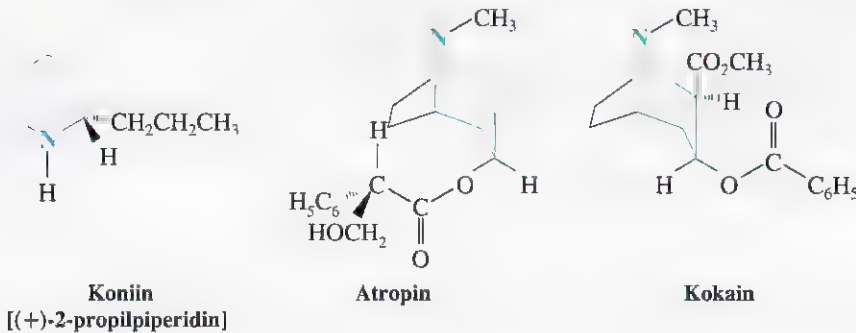
Nikotin çok küçük dozları uyarıcıdır fakat büyük dozları depresyon, bulantı ve kusmaya neden olur. Daha büyük dozları öldürücü bir zehirdir. Nikotin tuzları böcek öldürücü olarak kullanılır.

Nikotin derişik nitrik asitle yükseltgenmesi piridin-3-karboksilik asiti (nikotinik asit) verir. Nikotin alınmasının insana hiçbir yararı olmadığı halde, nikotinik asit bir vitamindir. Önemli bir koenzim olan ve NAD^+ (yükseltgenmiş hali) ile simgelenen nikotinamid, adenin dinükleotitin yapısına girer.

Nikotin aşağıdaki tepkime dizisi ile sentezlenmiştir. Buradaki bütün tepkime basamaklarını daha önce gördük. Harflerle gösterilen reaktifleri belirtiniz. **Problem F.1**

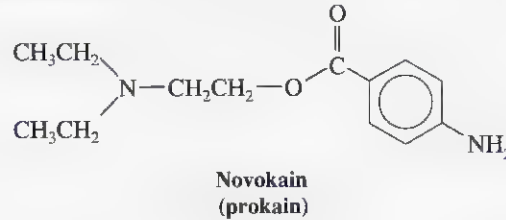


Alkaloidlerin bir çoğu, piperidin halkası içerir. Bunlardan bazıları koniin (baldıran zehiri, *Conium maculatum*, havuç ailesinin bir üyesi, Umbelliferae), atropine (*Atropa belladonna* ve aynı bitki ailesinin diğer türlerinden, Solanaceae) ve kokaindir (*Erythrosylum coca*'dan).



Koniin zehirli bir maddedir. Vücuda alınması halsizliğe, nefes darlığına, bulantıya, yorgunluğa, felce ve ölüme neden olur. Koniin Sokrat'ın ilacında kullanılan baldıran otunun zehirli bileşenlerinden biridir (başka zehirler de olabilir).

Kokainin düşük bir dozu uyarıcıdır ve düşünsel aktiviteyi artırır. İnsan kendini iyi hisseder. Kokain ayrıca bir lokal anestetiktir ve bir zamanlar bu amaçla tıpta kullanılmıştır. Alışkanlığa yol açtığı anlaşıncı başka lokal anestetiklere yönelinmiştir. Bu amaçla, 1905'te yapısı kokaine benzeyen Novokain (bir adı da prokain) sentezlenmiştir (benzoik esteri ve üçüncül amin grubu içerir).

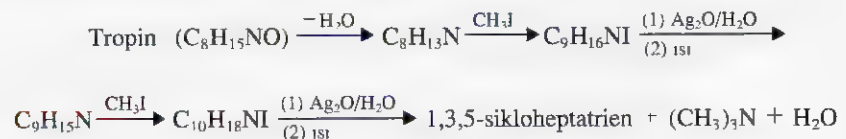


Atropin şiddetli bir zehirdir. Seyreltik çözeltisi (%0,5 – 1,0) göz muayenelerinde göz bebeğini büyütmek için kullanılır. Atropine benzer bileşikler yaygın soğuk algınlığı hastalıklarında 12 saat düzenli ilaç salan kapsüller halinde kullanılır.

Problem F.2 ➤ *Atropa belladonna*'nın (güzellavrat otu) başlıca alkaloidi optikçe aktif *hyoscyamin*-dir. *Hyoscyamin*, bitkiden izolasyonu sırasında baz etkisiyle çoğu kez, optikçe aktif olmayan atropine rasemleşir. (a) Rasemleşmeye uğrayan stereomerkez hangisi olabilir? (b) *Hyoscyamin*in stereomerkezi (S) konfigürasyonundadır. Bileşiğin üç boyutlu yapısını yazınız.

Problem F.3 ➤ Atropinin hidrolizi tropin ve (±)-tropik asit verir. (a) Bu bileşiklerin yapılarını yazınız. (b) Tropin, bir stereomerkeze sahip olmasına karşın optikçe aktif değildir. Açıklayınız. (c) Tropin bir bazla ısıtılırsa, bir izomeri olan *ψ*-tropine dönüşür. *ψ*-Tropin de optikçe aktif değildir. Yapısı nasıldır?

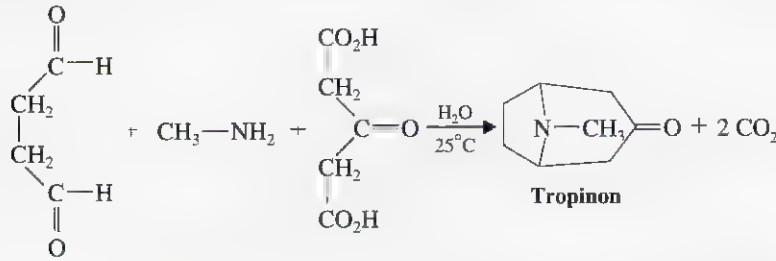
Problem F.4 ➤ 1891'de G. Merling, tropini (bakınız Problem F.3), aşağıdaki tepkime dizisi ile 1,3,5-sikloheptatriene (tropiliden) dönüştürmüştür.



Tepkimelerden oluşan ürünleri yazınız.

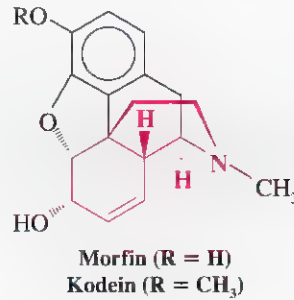
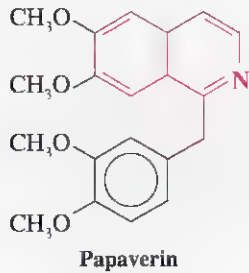
Problem F.5 ➤ Bitkilerde pek çok alkaloid Mannich tepkimesine (Alt bölüm 19.10) benzer tepkimelerle sentezlenir. Bunun farkedilmesi (1917'de R. Robinson tarafından) "fizyo-

lojik koşullarda", yani oda sıcaklığı ve nötr pH değerlerinde tropinon sentezinin yapılmasına yol açmıştır. Bu sentez aşağıda görülmektedir. Tepkime için bir mekanizma öneriniz.



F.2 İZOKINOLİN YA DA İNDİRGENMİŞ İZOKINOLİN İÇEREN ALKALOİTLER

Papaverin, morfin, ve kodein afyon bitkisinin (*Papaver somniferum*) kapsüllerinden elde edilen alkaloitlerdir.



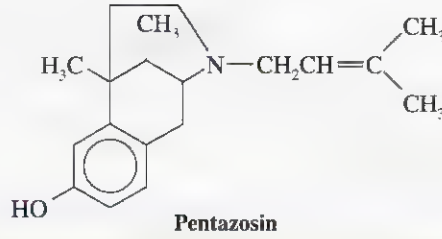
Papaverin bir izokinolin halkasına sahiptir. Morfin ve kodeinde de kısmen hidrojenlenmiş (indirgenmiş) izokinolin halkaları vardır.



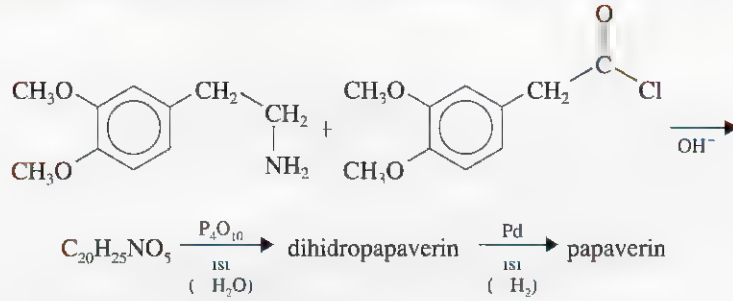
Afyon en eski yazılı tarihten beri kullanılmaktadır. Morfin, afyondan ilk kez 1803'te elde edilmiştir. Bu olay, bir ilacın aktif maddesinin saf olarak izolasyonuna ilk örneklerden biridir. Ancak, morfinin karmaşık yapısının aydınlatılması ve laboratuvar sentezi (Rochester Üniversitesi'nden Marshall Gates) ile 1952'de kanıtlanmasına kadar yüzyirmi yıl geçmiştir.

Morfin, bilinen en etkili ağrı kesicilerden (analjezik) biridir ve tıpta hâlâ ağrı dindirmede kullanılmaktadır. Ama bu bileşik bağımlılık yapmakta ve solunum düzenini bozmaktadır. Bu olumsuzluklar, böyle olumsuzluklar taşımayan morfin benzeri bileşikler sentez edilerek giderilmeye çalışılmıştır. Pentazosin, bu bileşiklerin en yenilerinden bi-

ridir. Pentazosin yüksek etkinliğe sahip, bağımlılık yapmayan bir bileşik olmakla birlikte, ne yazık ki, tıpkı morfin gibi solunumu bozar.

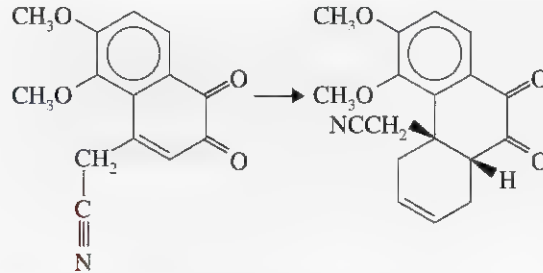


Problem F.6 ➤ Papaverin aşağıdaki tepkime dizisi ile sentezlenmiştir.



Tepkimeyi yazınız.

Problem F.7 ➤ Morfin sentezinde önemli adımlardan biri aşağıdaki dönüşümü içerir.

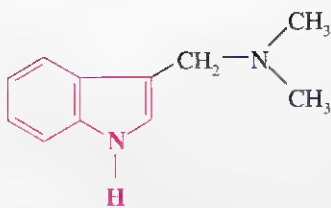


Bu basamağın nasıl gerçekleştiğini gösteriniz.

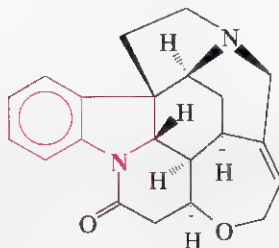
Problem F.8 ➤ Morfin 2 mol asetik anhidrit ile tepkimeye sokulursa, oldukça bağımlı kılıcı bir narkotığe, eroine dönüşür. Eroinin yapısını yazınız.

F.3 İNDOL VE İNDİRGENMİŞ İNDOL HALKALARI İÇEREN ALKOLOİTLER

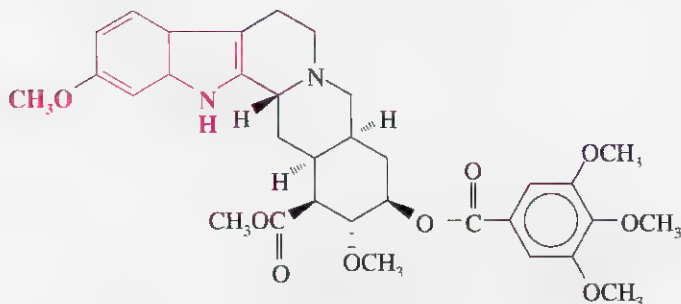
Alkaloidlerin büyük bir kısmı indol halka sistemi içerirler. Bunlar nispeten basit yapılı graminden oldukça karmaşık yapılı *striknin* ve *reserpine* kadar değişir.



Gramin



Striknin

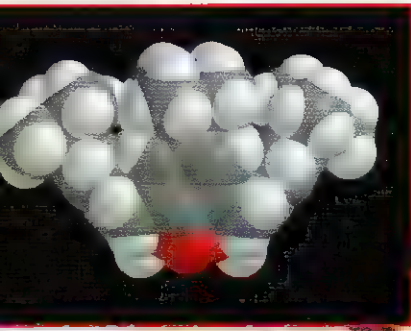


Reserpin

Gramin, klorofil taşımayan arpa mutantlarından elde edilebilir. Striknin çok acı, oldukça zehirli bir bileşiktir ve *Strychnos nuxvomica* tohumlarından çıkarılır. Striknin, merkezi sinir sistemini uyarır ve merkezi sinir sistemi depresyonlarında (düşük dozda) ilaç olarak kullanılmıştır. Reserpin, yerel tıpta yüzyıllardır kullanılan Hint yılan kökünden (*Rauwolfia serpentina*) elde edilebilir. Çağdaş tıpta yatıştırıcı ve kan basıncını düşürmede kullanılmaktadır. Reserpinin sentezi için Bölüm 20'deki Öğrenme Grubu Problemine bakınız.

Gramin; indol, formadehit ve dimetilamin karışımının ısıtılmasıyla sentezlenmiştir. (a) Buradaki genel tepkime nedir? (b) Gramin sentezi için uygun bir mekanizma öneriniz.

◀ **Problem F.9**

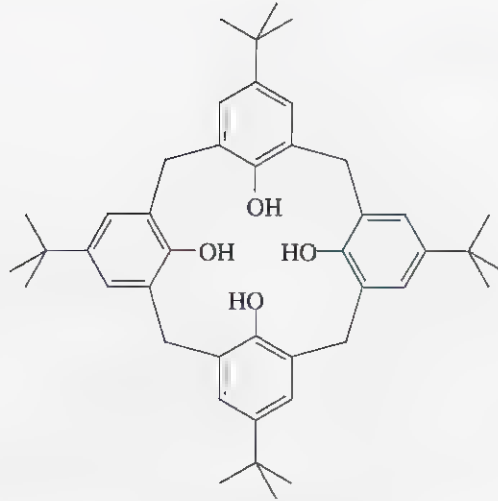


Fenoller ve Aril Halojenürler: Nükleofilik Aromatik Yer Değiştirme

Gümüş Kupa

Kaliksarenler tıpta, endüstride ve analitik kimyada uygulama alanı bulabilen, kupa şeklinde molekül ailesidir. İleride göreceğimiz gibi, kaliksaren adı bunların yapılarını ve özelliklerini çok iyi nitelemektedir. Çünkü *kaliks* sözcüğü Yunanca kupa sözcüğünden gelmektedir. Yukarıda bir model fotoğrafı ve bir sonraki sayfada formülü verilen 4-ter-bütilkaliks[4]aren bunlara bir örnektir. 4-ter-Bütilkaliks[4]aren dört 4-ter-bütilfenol molekülü ile dört formaldehit molekülünün kondensasyonundan elde edilir.

Kaliksarenler, özellikle Lewis asitleri için olağanüstü bir konukçu moleküldür. Kaliksarenlerdeki fenolik hidroksil grupları metal iyonlarını tutacak şekilde yerleşirler. Kaliksarenler konukçu-konuk ilişkilerine çok yatkın olduklarından, enzim taklitçileri, seçici iyonoforlar ve hatta pestisitler olarak geniş bir kullanım alanı bulabilirler. Örneğin, kaliksarenlerin gümüş iyonu kompleksleri *E. coli*, uçuk (herpes simpleks) virüsü ve HIV-1'e karşı etkilidir. Kaliksaren gümüş kupalar; ağızdan ve lokal antimikrobiyal uygulamalarda, ayrıca mutfak aletlerinin, ameliyat aletlerinin ve kapkacağın gümüş kap-



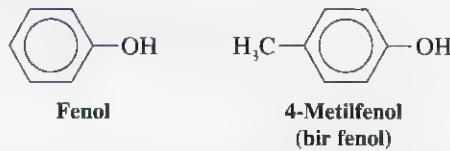
4-ter-Bütilkaliks[4]aren

lanmasında denenmişlerdir. Hatta bunlar boya ile karıştırıldıklarında antimikrobiyal aktivite göstermektedirler.

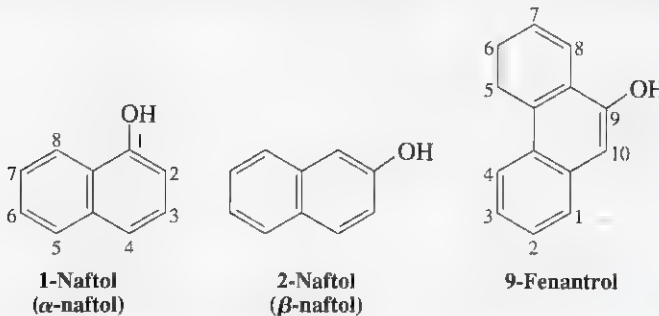
Kaliksarenlerin yapısı ve sentezi pek çok bakımdan fenollerin kimyasını içerir. Fenoller, elektrofilik aromatik yer değiştirmeyi kolayca verirler ve bu, kaliksarenlerin sentezinde bir anahtardır. Fenollerin ve kaliksarenlerin hidroksil grubu, moleküller arası etkileşimlerin (kaliksarenlerin en temel özelliği) de merkezidir. Dahası, fenolik hidroksil grupları eterler, esterler ve asetaller gibi diğer işlevsel gruplara dönüştürülebilirler. Bu çeşit dönüştürülmeler belirli metal iyonlarının ve diğer konukların bağlanması için uygun kaliksarenler sentezini mümkün kılar. Kaliksarenler, halka büyüklüklerine ve sübstitüentlerine bağlı olarak, civa, sezyum, potasyum, kalsiyum, sodyum, lityum ve kuşkusuz gümüş ile kompleksler oluşturabilirler.

21.1 FENOLLERİN YAPILARI VE ADLANDIRILMALARI

Hidroksil grubunun doğrudan benzen halkasına bağlı olduğu bileşiklere **fenoller** denir. Bundan dolayı, **fenol**, hidroksibenzenin özel adı ve hidroksibenzenden türemiş bileşik sınıfının da genel adıdır:



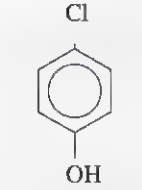
Polisiklik (çok halkalı) benzenoit halkasına bağlı bir hidroksil grubuna sahip bileşikler kimyasal olarak fenollere benzerler, fakat **naftoller** ve **fenantroller** olarak adlandırılırlar.



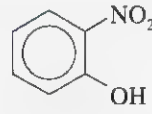
- 21.1 Fenollerin Yapıları ve Adlandırılmaları
- 21.2 Doğal Olarak Oluşan Fenoller
- 21.3 Fenollerin Fiziksel Özellikleri
- 21.4 Fenollerin Sentezleri
- 21.5 Asitler Olarak Fenollerin Tepkimeleri
- 21.6 Fenollerin O—H Grubunun Diğer Tepkimeleri
- 21.7 Alkil Aril Eterlerin Bölünmesi
- 21.8 Fenollerde Benzen Halkasının Tepkimeleri
- 21.9 Claisen Çevrilmesi
- 21.10 Kinonlar
- 21.11 Aril Halojenürler ve Nükleofilik Aromatik Yer Değiştirme
- 21.12 Fenoller ve Aril Halojenürlerin Spektroskopik Analizleri

21.1A Fenollerin Adlandırılması

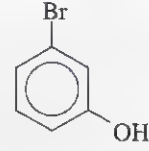
Bazı fenollerin adlandırılmasını Bölüm 14'te gördük. Birçok bileşikte *fenol* temel adıdır.



4-Klorofenol
(*p*-klorofenol)

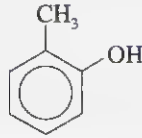


2-Nitrofenol
(*o*-nitrofenol)

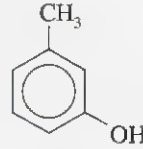


3-Bromofenol
(*m*-bromofenol)

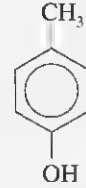
Metilfenollere genellikle krezoller denir:



2-Metilfenol
(*o*-krezol)

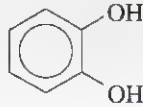


3-Metilfenol
(*m*-krezol)

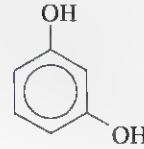


4-Metilfenol
(*p*-krezol)

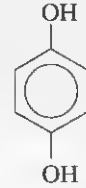
Benzendiollerin de yaygın adları vardır:



1,2-Benzendiol
(katekol)



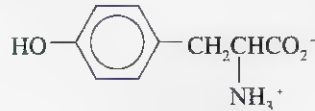
1,3-Benzendiol
(rezorsinol)



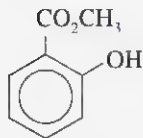
1,4-Benzendiol
(hidrokinon)

21.2 DOĞAL OLARAK OLUŞAN FENOLLER

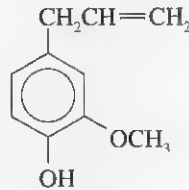
Fenoller ve ilgili bileşikler doğada yaygın olarak bulunurlar. Bir amino asit olan tirozin, proteinlerin yapısında vardır. Metil salisilat, keklik üzümü yağında; ögenol, karanfil yağında ve timol de kekikte bulunur.



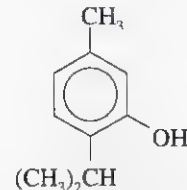
Tirosin



Metil salisilat
(keklik üzümü yağı)

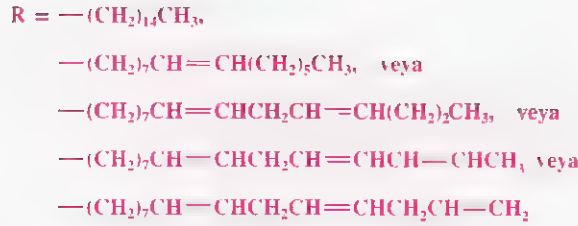
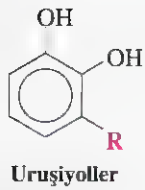


Ögenol
(karanfil yağı)

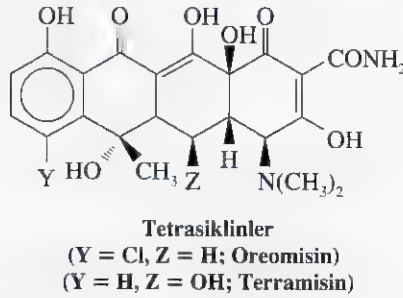
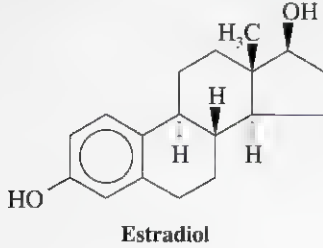


Timol
(kekik)

Zehirli sarmaşıktaki bulunan uruşiyoller köpük yapıcı (kabartıcı) maddelerdir.



Estradiol bir dişilik seks hormonu ve tetrasiklinler de önemli antibiyotiklerdir.



21.3 FENOLLERİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Fenol moleküllerinde hidroksil gruplarının bulunması demek, fenollerin de alkoller gibi (Altbölüm 11.2) güçlü moleküller arası hidrojen bağları yapabilmesi demektir. Bu hidrojen bağları, fenollerin kaynama noktalarının aynı molekül kütlesine sahip hidrokarbonların kaynama noktalarından daha yüksek olmasına yol açar. Örneğin, fenol ve toluenin molekül kütleleri aynı olduğu halde, fenolün kaynama noktası (182°C) toluenin kaynama noktasından (110,6°C) 70°C daha yüksektir.

Fenoller su molekülleri ile kuvvetli hidrojen bağları yapabilirler ve bu nedenle suda bir miktar çözünebilirler. Çizelge 21.1'de bazı yaygın fenollerin fiziksel özellikleri verilmiştir.

21.4 FENOLLERİN SENTEZLERİ

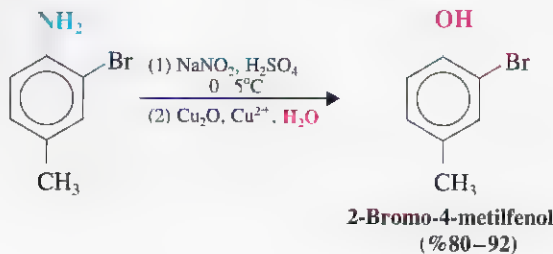
21.4A Laboratuvar Sentezleri

Fenollerin en önemli laboratuvar sentezi, arendiazonyum tuzlarının hidrolizidir (Altbölüm 20.8E). Bu yöntem oldukça uygundur. Diazolama basamağı ve hidroliz basamağı için gerekli koşullar ılımandır. Yani, halkadaki diğer gruplar fazla etkilenmez.

Genel Tepkime

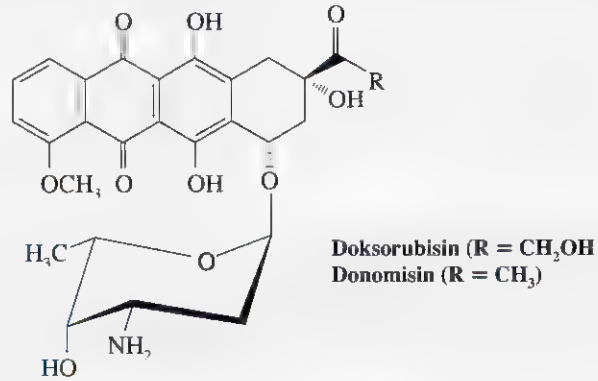


Özel Örnek

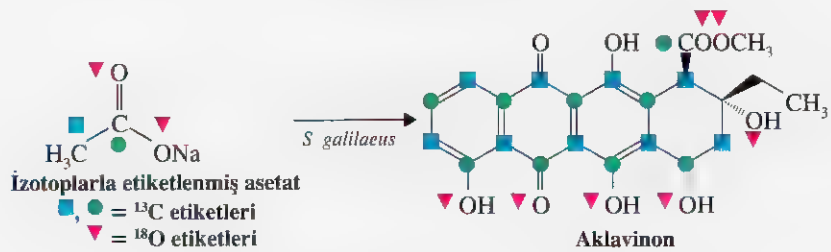


Poliketit Antikanser Antibiyotik Biyosentezi

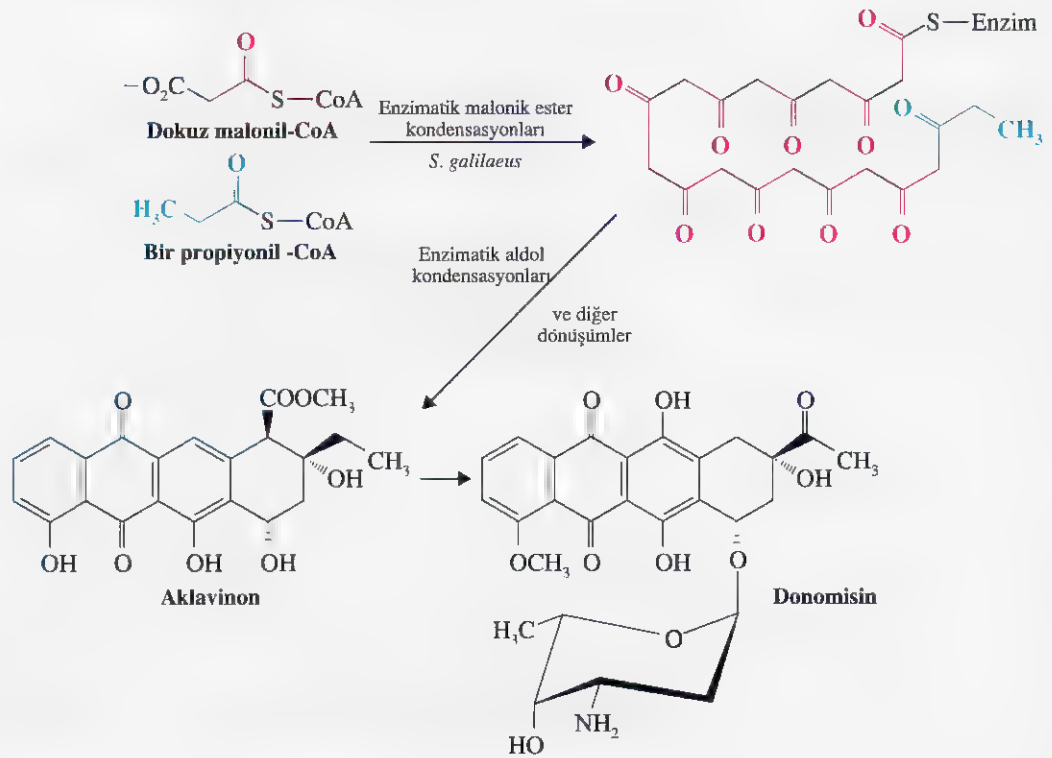
Doksorubisin (adriamisin olarak da bilinir) fenol fonksiyonel grupları taşıyan, oldukça etkili bir antikanser ilacıdır. Bu bileşik, Hodgkin hastalığı ve diğer akut lösemilere karşı olduğu kadar yumurtalık, meme, mesane ve akciğer tümörlerini de kapsayan diğer pek çok kanser türlerine karşı etkilidir. Doksorubisin, antibiyotiklerin antrasiklin ailesinin bir üyesidir. Ailenin diğer bir üyesi de donomisinidir. Bu her iki antibiyotik de *Streptomyces* bakterileri tarafından poliketit biyosentezi denen bir yolla üretilir.



İzotoplarla etiketlenmiş deneyler göstermiştir ki, domisin, *Streptomyces galilaeus*'ta aklavinon denen tetrasiklik bir başlangıç bileşiğinden sentezlenmektedir. Aklavinon ise asetattan sentezlenir. *S. galilaeus* karbon-13 ve oksijen-18 ile etiketlenmiş asetat içeren bir ortamda çoğaltılırsa, üretilen aklavinon, aşağıda belirtilen konumlarda izotopik etiketlere sahiptir. Oksijen atomlarının, yapının çevresinde bazı yerlerde karbon atomlarını birer atlayarak yerleştiklerine ve asetat birimlerinin baş kuyruk düzeninde bağlandıklarına dikkat ediniz. Bu, tipik bir aromatik poliketit biyosentezidir.

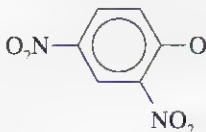
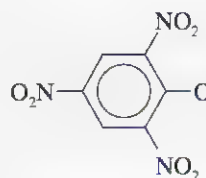


Bu ve diğer bilgiler, aşağıda verilen doğrusal poliketit ara ürününü oluşturmak üzere, malonil-koenzim A'dan dokuz C_2 birimi ile propiyonil-koenzim A'dan bir C_3 biriminin birleştiğini göstermektedir. Bu birimler, Altbölüm 19.4'te öğrendiğimiz *malonik ester sentezinin* biyosentetik eşdeğeri olan açılma tepkimeleriyle birbirlerine bağlanmıştır. Bu tepkimeler, ayrıca yağ asitleri biyosentezinde (Özel Konu D) gördüğümüz açılma basamaklarına da benzerler. Oluşan doğrusal poliketitler, molekül içi *aldol* katılmaları ve dehidrasyonlara (Altbölüm 17.6) benzeyen enzimatik tepkimeler yardımıyla halkalaşırlar. Bu basamaklar aklavinonun tetrasiklik çekirdeğini oluşturur. Aklavinondaki fenolik hidroksil grupları, aldol kondensasyonu basamaklarından sonra meydana gelen keton karbonil gruplarının enolleşmeleriyle ortaya çıkarlar. Daha sonraki bir kaç dönüşüm donomisinin oluşumuna yol açar.



Poliketit biosentezle oluşan önemli biyolojik aktif maddelere pek çok örnek vardır. Aureomisin ve Terramisin (Altbölüm 21.2) diğer aromatik poliketit antibiyotiklerinin örnekleridir. Eritromisin (Altbölüm 18.7C) ve bir karsinojen olan aflatoksin (Altbölüm 11.18) de diğer yollardan oluşan poliketitlerdir.

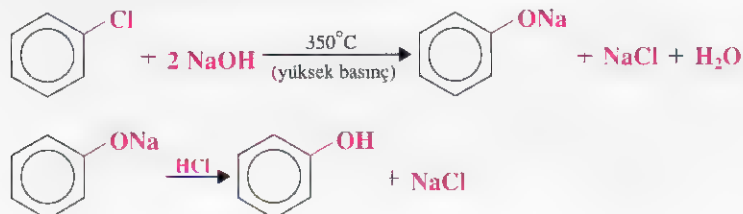
Çizelge 21.1 Fenollerin Fiziksel Özellikleri

Adı	Formülü	m_n (°C)	k_n (°C)	Suda çözünürlüğü (g 100 mL ⁻¹ H ₂ O)
Fenol	C ₆ H ₅ OH	43	182	9,3
2-Metilfenol	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH	30	191	2,5
3-Metilfenol	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH	11	201	2,6
4-Metilfenol	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ OH	35,5	201	2,3
2-Klorofenol	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ OH	8	176	2,8
3-Klorofenol	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ OH	33	214	2,6
4-Klorofenol	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ OH	43	220	2,7
2-Nitrofenol	<i>o</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH	45	217	0,2
3-Nitrofenol	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH	96		1,4
4-Nitrofenol	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ OH	114		1,7
2,4-Dinitrofenol		113		0,6
2,4,6-Trinitrofenol (pikrik asit)		122		1,4

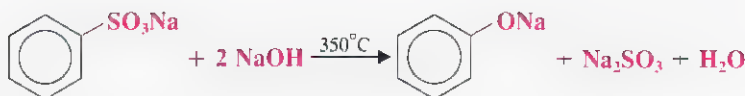
21.4B Endüstriyel Sentezleri

Fenol oldukça önemli bir endüstriyel kimyasaldır; aspirinden çeşitli plastiklere kadar pek çok ticari ürünün ham maddesidir. Dünyadaki yıllık üretimi 3 milyon tondan fazladır. Fenolün ticari sentezinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

1. **Klorobenzenin Hidrolizi (Dow İşlemi).** Bu yöntemde klorobenzen 350°C'da (yüksek basınç altında) sulu sodyum hidroksitle ısıtılır. Tepkimeden oluşan sodyum fenoksit asitlendirilir ve fenol elde edilir. Tepkimenin benzin (Altbölüm 21.11B) üzerinden yürüdüğü sanılmaktadır.

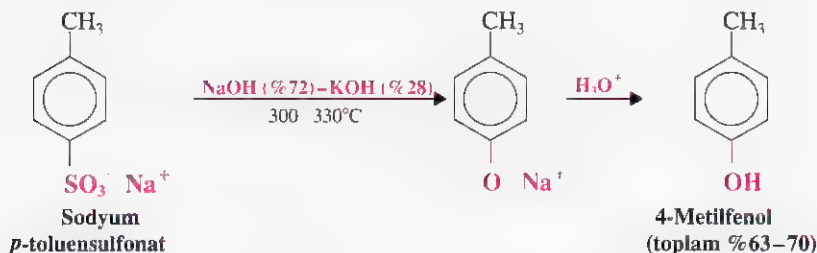


2. **Sodyum Benzensülfonatin Bazik Eritişi.** Fenolün ilk ticari sentezi 1890'da Almanya'da geliştirilmiştir. Bu sentezde sodyum benzenesülfonat ile sodyum hidroksit karışımının eritilişi (350°C'da) yapılır. Oluşan sodyum fenoksit daha sonra asitlendirilir ve fenol elde edilir.

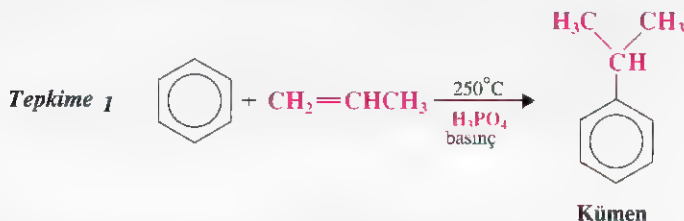


Sodyum
benzensülfonat

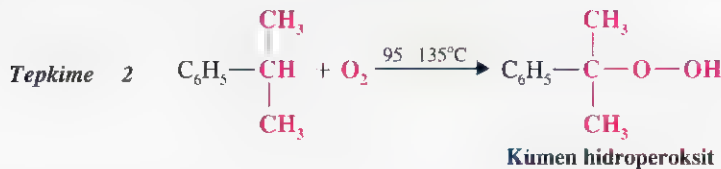
Bu yöntem laboratuvar da uygulanabilir ve aşağıdaki örnekte gösterildiği gibi metilfenolün eldesinde çok iyi sonuç verir. Ancak, tepkimenin şiddetli koşullarda gerçekleştirilmesi gerekir ve bu nedenle bu yöntem pek çok fenolün eldesi için uygun değildir.



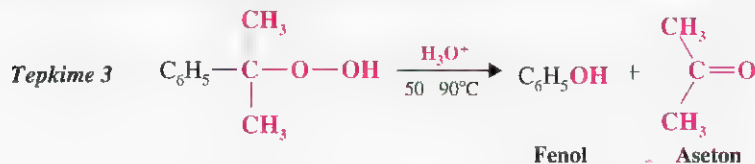
3. **Kümen Hidroperoksitlerden.** Bu işlem endüstriyel kimyaya en iyi örneklerden biridir. Nispeten ucuz iki organik bileşiği—benzen ve propen—çok daha değerli iki bileşiğe fenol ve aseton—dönüştüren bir yöntemdir. Bu işlemde kullanılan diğer tek madde havanın oksijenidir. Dünyada şu an en çok kullanılan fenol elde etme yöntemi budur. Bu sentez, kümen (izopropilbenzen) oluşturmak üzere, benzenin propen ile Friedel-Crafts alkilenmesi ile başlar.



Sonra kümen, kümen hidroperoksit'e yükseltgenir:

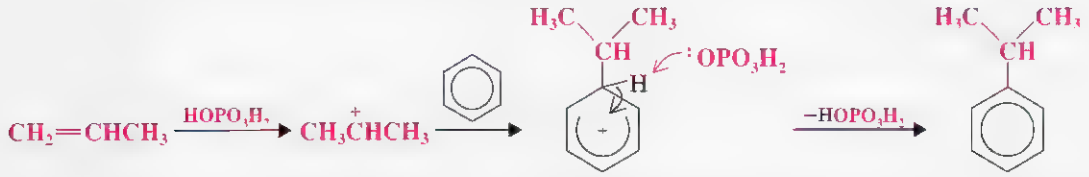


Son olarak, kümen hidroperoksit, %10'luk sülfürik asitle etkileştirildiğinde, fenol ve aseton oluşturan bir hidrolitik çevrilmeye uğrar.



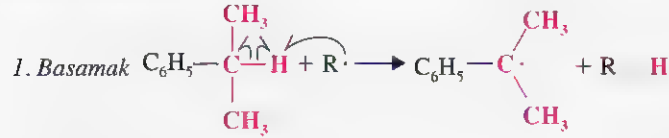
Fenolün, benzen ve propenden, kümen hidroperoksit üzerinden sentezindeki her bir tepkimenin mekanizması bazı yorumlar gerektirir. İlk tepkime bildiğimiz bir tepkime-

dir. Propenin bir asitle (H_3PO_4 ile) tepkimesinden elde edilen izopropil kasyonu, benzeni tipik bir elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesiyle alkiler:

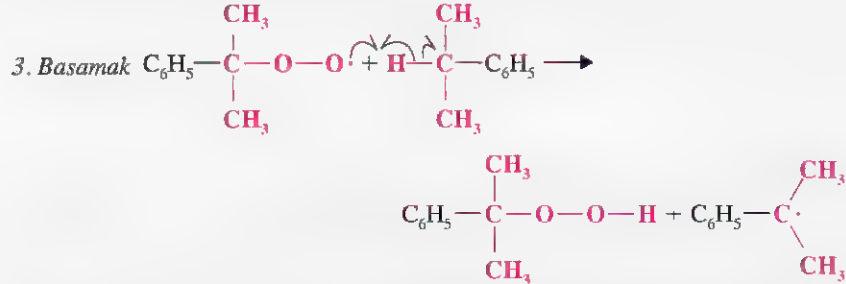
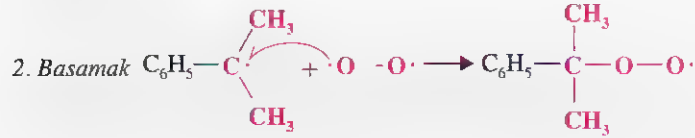


İkinci tepkime bir radikalik zincir tepkimesidir. Bir radikal başlatıcısı kümenin ben-zilik hidrojen atomunu çıkarır ve bir 3° benzil radikali oluşturur. Daha sonra oksijen ile olan bir zincir tepkimesi kümen hidroperoksiti verir.

Zincir Başlaması

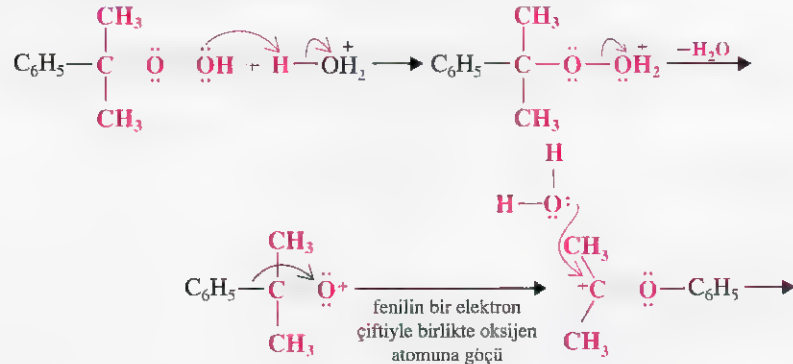


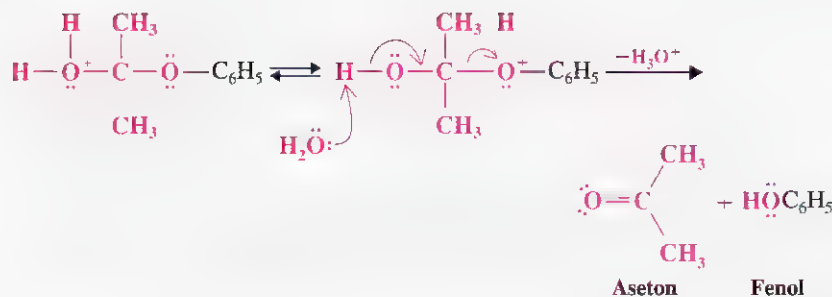
Zincir Gelişmesi



Tepkime 2. basamak, 3. basamak, 2.basamak, 3. basamak vb. basamaklarla devam eder.

Üçüncü basamak -hidrolitik çevrilme- daha önce öğrendiğimiz karbokasyon çevril-mesine benzer. Ancak burada, bu çevrilme, bir fenil grubunun bir kationik oksijen ato-muna göçmesini gerektirir. Fenil gruplarının bir kationik merkeze göçme eğilimleri metil gruplarınınkinden (bkz. Altbölüm 16.12A) çok daha büyüktür. Aşağıdaki denklemler mekanizmanın bütün basamaklarını göstermektedir.





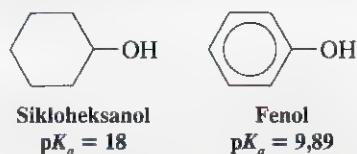
Mekanizmanın ikinci ve üçüncü basamakları aynı zamanda meydana geliyor olabilir, yani H_2O kaybı ve C_6H_5- göçü eş zamanlı olabilir.

21.5 ASİTLER OLARAK FENOLLERİN TEPKİMELERİ

21.5A Fenollerin Asitlik Kuvvetleri

Fenoller yapı olarak alkollere benzemesine rağmen, onlardan çok daha kuvvetli asitlerdir. Bir çok alkolün $\text{p}K_a$ değeri 18 dolaylarındadır. Bununla birlikte, fenollerin $\text{p}K_a$ değerleri, Çizelge 21.2'de gördüğümüz gibi, 11'den daha küçüktür.

Görünüşte birbirine benzeyen iki bileşiği, sikloheksanol ile fenolü, karşılaştıralım:



Fenol, asetik asit ($\text{p}K_a = 4,75$) gibi bir karboksilik asitle kıyaslandığında daha zayıf asit olmasına rağmen sikloheksanolden daha kuvvetli bir asittir (8 $\text{p}K_a$ birimi katı).

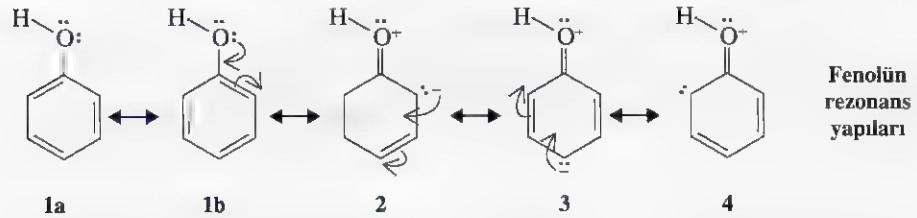
Çizelge 21.2 Fenollerin Asitlik Sabitleri

Adı	$\text{p}K_a$ (25°C'da, H_2O içerisinde)
Fenol	9,89
2-Metilfenol	10,20
3-Metilfenol	10,01
4-Metilfenol	10,17
2-Klorofenol	8,11
3-Klorofenol	8,80
4-Klorofenol	9,20
2-Nitrofenol	7,17
3-Nitrofenol	8,28
4-Nitrofenol	7,15
2,4-Dinitrofenol	3,96
2,4,6 Trinitrofenol (pikrik asit)	0,38
1-Naftol	9,31
2-Naftol	9,55

Deneysel ve teorik sonuçlar, fenolün daha kuvvetli asit olmasının başlıca nedeninin, —OH oksijeninin daha fazla pozitif olmasına yol açan elektrik yükü dağılımı, dolayısıyla protonun daha gevşek tutulması olduğunu göstermektedir. Gerçekte fenolün benzen halkası, sikloheksanolün sikloheksan halkasıyla karşılaştırıldığında, sanki elektron çekici bir grupmuş gibi davranır.

Fenoldeki hidroksil grubunun bağlandığı karbonun sp^2 melezleştiğine, oysa sikloheksanoldeki bu karbonun sp^3 melezleştiğine dikkat edersek bu etkiyi daha iyi anlayabiliriz. sp^2 Melezleşmiş karbon atomları, daha büyük s karakterleri nedeniyle, sp^3 melezleşmiş karbon atomlarından daha elektronegatifler (Altibölüm 3.7A).

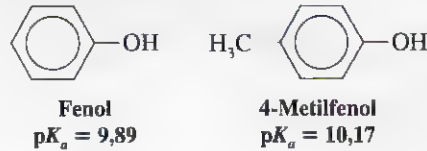
Elektron dağılımını etkileyen diğer bir etken, toplam rezonans melezine, 2-4 yapısı ile gösterilen rezonans yapılarının katkıları olabilir. Bu yapıların, hidroksil grubundan elektron çekme etkilerine sahip olduklarına ve oksijeni pozitif yaptıklarına dikkat ediniz.



Fenolün sikloheksanola göre daha güçlü bir asit olmasının diğer bir açıklaması, fenoksit iyonunun benzer rezonans yapıları temeline dayandırılabilir. Fenolün 2-4 yapılarından farklı olarak fenoksit iyonunun rezonans yapılarında bir yük ayrılması olmaz. Rezonans kuramına göre, böyle yapılar fenoksit iyonunu, 2-4 yapılarının enolü kararlı kılmasından daha fazla kararlı kılmalıdır. (Kuşkusuz, sikloheksanol veya anyonu için rezonans yapıları yazmak mümkün değildir.) Fenoksit iyonunun (eşlenik baz) fenolden (asit) daha kararlı olması asitlik kuvvetini artıran bir etkidir.

Problem 21.1

► Çizelge 21.2'yi incelediğimizde metilfenollerin (krezoller) fenolün kendisinden daha zayıf asit olduklarını görürüz.



Bu davranış, elektron veren grupları taşıyan fenoller için özgüdür. Buna bir açıklama getiriniz.

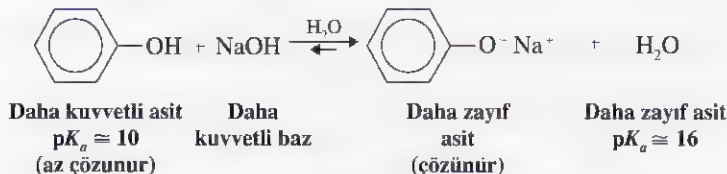
Problem 21.2

► Çizelge 21.2'yi incelersek, benzen halkasına bağlı elektron çekici gruplara (—Cl veya —O₂N) sahip fenollerin fenolün kendisinden daha kuvvetli asit olduklarını görürüz. Bu durumu indüktif etkiler ve rezonans yardımıyla açıklayınız. Cevabınız, 2,4,6-trinitrofenolü (pikrik asit de denir) son derece asidik ($pK_a = 0,38$), asetik asitten ($pK_a = 4,75$) bile asidik yapan bir etkiyi, nitro gruplarının büyük asit kuvvetlendirme etkisini de açıklamalıdır.

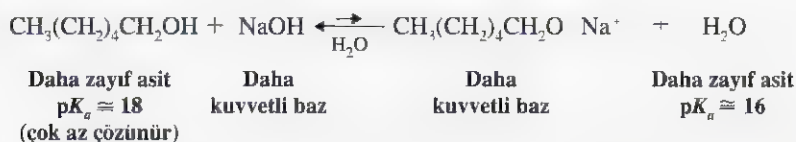
* Bu konuya daha fazla ilgi duyanların aşağıdaki makaleleri okuması önerilir: Siggel, M. R. F.; Thomas, T. D. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4360-4362; ve Siggel, M. R. F.; Streitwieser, A. R.; Thomas, T. D. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8022-8028.

21.5B Fenollerin Alkoller ve Karboksilik Asitlerden Ayırt Edilmesi ve Ayrılması

Fenoller sudan daha asidik olduklarından, aşağıdaki tepkime tümüyle tamamlanır ve su da çözünebilir sodyum fenoksit meydana gelir.



1-Heksanol sudan daha zayıf asittir ve bundan dolayı sodyum hidroksitle hemen hemen hiç tepkime vermez.



Altı ve daha fazla karbon atomlu alkoller sulu sodyum hidroksit çözeltisinde çözünmezken fenollerin çözünmesi, bu bileşikleri birçok alkolden ayırt etmemizi ve ayırmamızı kolaylaştırır. (Beş ve daha az karbon atomlu alkoller suda tamamen çözünürler. Hatta bazılarının çözünürlüğü sonsuzdur. Bunlar, fark edilebilir miktarda sodyum alkoksit dönüşmedikleri halde sulu sodyum hidroksitte de çözünürler.)

Fenollerin pek çoğu sulu sodyum bikarbonat (NaHCO_3) çözeltisinde çözünmez, fakat karboksilik asitler çözünürler. Bu nedenle, sulu NaHCO_3 birçok fenolün karboksilli asitlerden ayırt edilmelerine ve ayrılmalarına yardımcı olur.



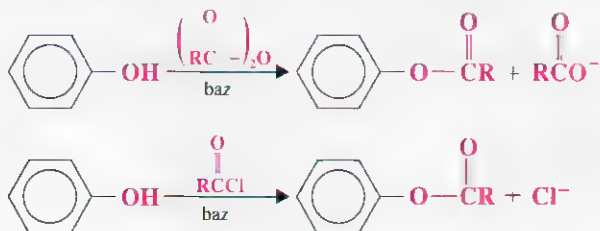
Bileşiklerin tanınması ve ayrılması için yaptığımız laboratuvar çalışmalarınızda muhtemelen fenolün ılıman asitliğini kullanacaksınız.

Laboratuvarda size 4-metilfenol, benzoik asit ve toluen içeren bir karışım veriliyor. Genel laboratuvar asitleri, bazları ve çözücülerine sahip olduğunuzu varsayınız ve bu karışımı bileşenlerinin çözünürlük farklarını kullanarak nasıl ayırabileceğinizi açıklayınız.

Problem 21.3

21.6 FENOLLERİN O—H GRUBUNUN DİĞER TEPKİMLERİ

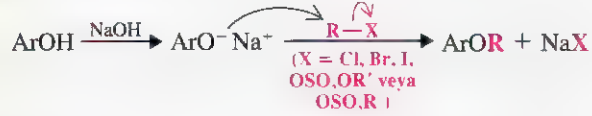
Fenoller karboksilik asit anhidritleri ve asit klorürlerle tepkimeye girerek esterleri verirler. Bu tepkimeler alkollerin tepkimelerine çok benzer (Altbölüm 18.7).



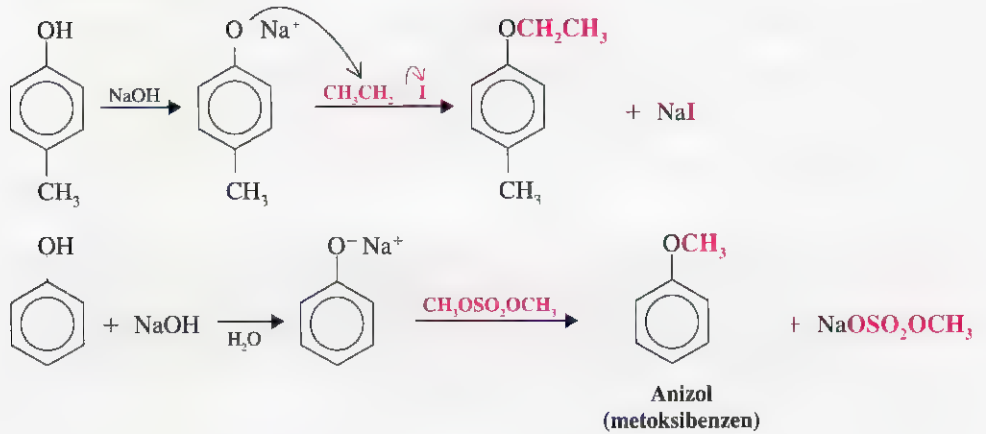
21.6A Williamson Sentezinde Fenoller

Fenoller, Williamson sentezi (Alt bölüm 11.15B) ile eterlere dönüştürülebilirler. Fenoller alkollerden daha asidik olduklarından, sodyum hidroksit (alkoller alkoksit iyonlarına çevirmekte kullanılan bir reaktif olan metalik sodyumdan daha çok) kullanılarak sodyum fenoksite dönüştürülebilirler.

Genel Tepkime



Özel Örnek



21.7 ALKİL ARİL ETERLERİN BÖLÜNMESİ

Dialkil eterlerin aşırı miktarda derişik HBr ya da HI ile ısıtıldıklarında bölündüklerini ve her iki alkil grubunun da alkil halojenüre dönüştüğünü Alt bölüm 11.16'da öğrenmiştik.

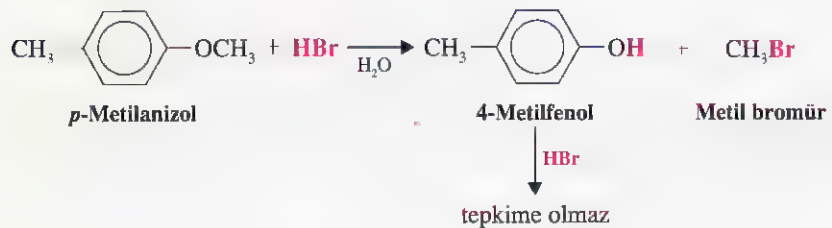


Alkil aril eterler HI ve HBr gibi kuvvetli asitlerle tepkimeye girerek bir alkil halojenür ve bir fenol verirler. Fenolün oksijen bağı çok güçlü olduğundan (bkz. Problem 21.1) ve fenil katyonu kolay oluşmadığından, bu parçalanmadan meydana gelen fenol daha ileri bir tepkimeye girmez ve dolayısıyla ile bir aril halojenür oluşmaz.

Genel Tepkime

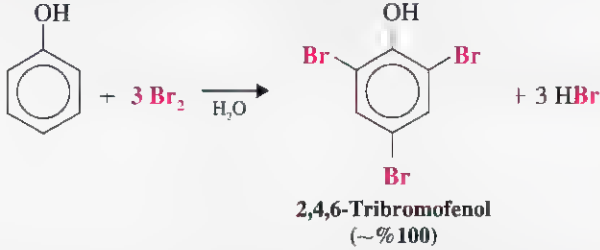


Özel Örnek

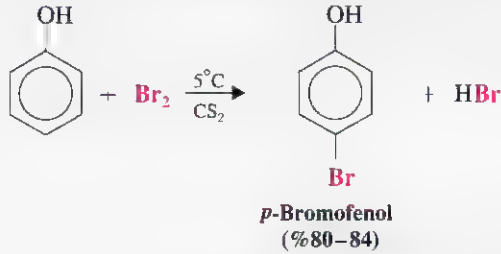


21.8 FENOLLERİN BENZEN HALKASININ TEPKİMELERİ

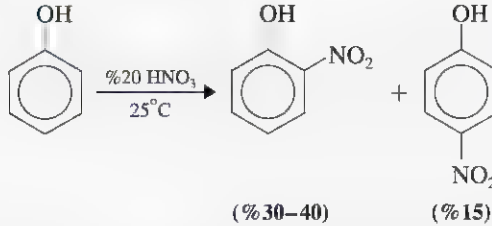
Bromlanma Hidroksil grubu **elektrofilik yer değiştirmelerde** güçlü bir etkinleştirici ve orto-para yönlendirici bir gruptur. Fenol kendiliğinden sulu çözeltideki brom ile etkileşir ve hemen tümüyle 2,4,6-tribromofenol verir. Yüksek etkinliğe sahip bu halkanın bromlanması için bir Lewis asidine ihtiyaç olmadığına dikkat ediniz.



Fenolün monobromlanması karbon disülfür içerisinde ve düşük sıcaklıkta gerçekleştirilebilir. Bu koşullarda bromun elektrofilliği azalır. Ana ürün para izomeridir.



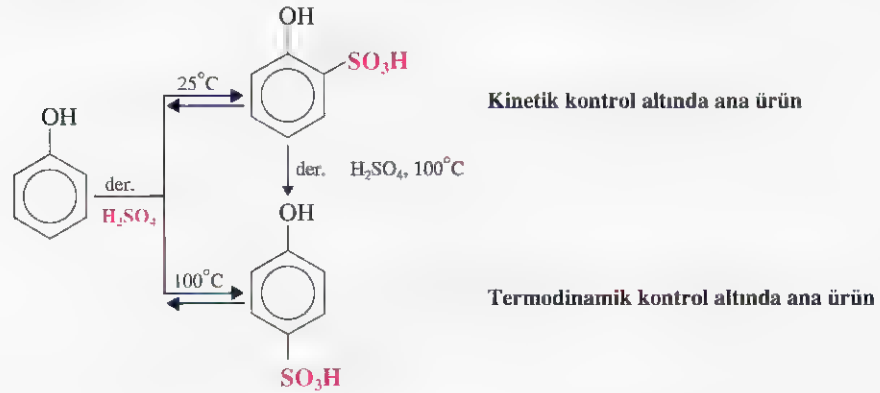
Nitrolanma Fenol seyreltik nitrik asitle tepkimeye girerek *o*- ve *p*-nitrofenolün bir karışımını verir.



Bu tepkimede verim nispeten düşük (halkanın yükseltgenmesinden dolayı) olmasına rağmen, orto ve para izomerleri su buharı damıtmasıyla ayrılabilir. *o*-Nitrofenol molekül içi hidrojen bağları yaptığından (aşağıdaki yapıya bakınız) daha uçucu olan izomerdir. *p*-Nitrofenol ise moleküller arası hidrojen bağlarının moleküllerinin arasında bir birleşmeye yol açtığından daha az uçucudur. Bundan dolayı *o*-nitrofenol su buharı ile damıtılarak alınır, *p*-nitrofenol ise damıtma balonunda kalır.



Sülfolanma Fenol derişik sülfürik asitle 25°C'da tepkimeye girerek başlıca orto-sülfolanmış ürünü; 100°C'da ise başlıca para-sülfolanmış ürünü verir. Bu tepkime termodinamik kontrollü ve kinetik kontrollü tepkimelere bir diğer örnektir (Alt bölüm 13.10A).



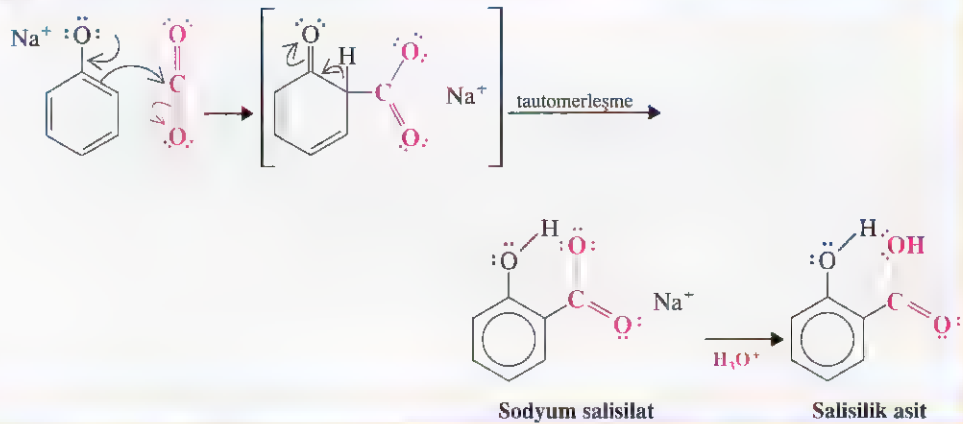
Problem 21.4

- (a) Hangi sülfonik asit (önceki tepkimeye bakınız) daha kararlıdır? (b) Hangi sülfolama için (orto ya da para) aktifleşme enerjisi daha düşüktür?

Kolbe Tepkimesi Fenoksit iyonu, elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesini fenolün kendisinden bile daha kolay verir. (Niçin?) Fenoksit halkasının bu yüksek etkinliği Kolbe tepkimesi olarak adlandırılan bir tepkimede kullanılır. Kolbe tepkimesinde karbon dioksit bir elektrofil olarak davranır.

Tepkime için Bir Mekanizma

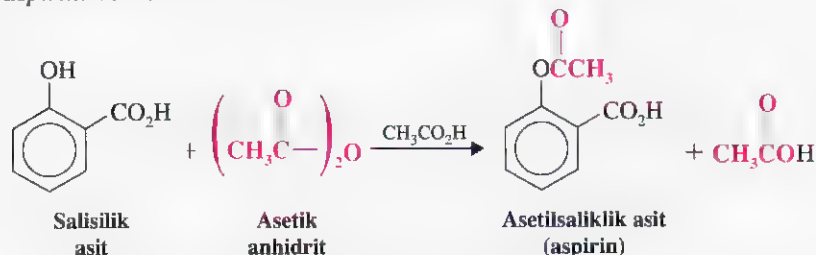
Kolbe Tepkimesi



Kolbe tepkimesi genellikle sodyum fenoksite karbon dioksit absorbe ettirerek ve daha sonra birkaç atmosfer karbon dioksit basıncı altında 125°C'a ısıtılarak gerçekleştirilir. Burada oluşan kararsız ara ürün bir proton kayması (keto-enol tautomerleşmesi,

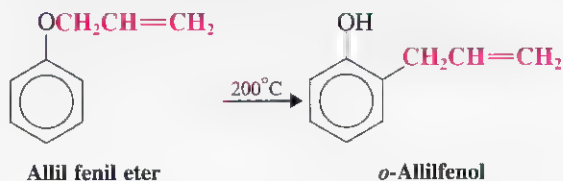
Altbölüm 13.2'ye bakınız) ile sodyum salisilata dönüşür. Ardından karışım asitlendirilğinde *salisilik asit* elde edilir.

Salisilik asitin asetik anhidrit ile tepkimesi, geniş ölçüde ağrı giderici olarak kullanılan *aspirini* verir.

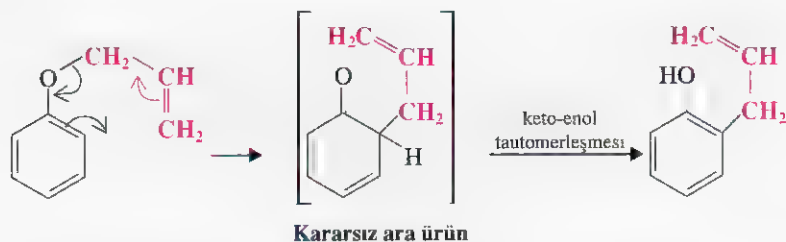


21.9 CLAISEN ÇEVİRİLMESİ

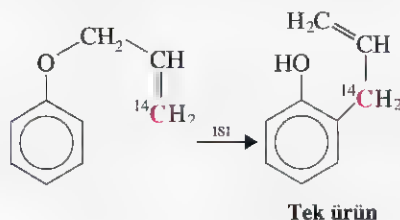
Alkil fenil eter 200°C'a ısıtılırsa **Claisen çevrilmesi** denen molekül içi bir tepkime meydana gelir. Çevrilmenin ürünü *o*-allilfenoldür.



Bu tepkime, alkil fenil eterin karbon–oksijen bağı kırılırken aynı zamanda allil grubunun C3 karbonu ile benzen halkasının orto konumu arasında bir bağın oluştuğu **uyumlu** (eş zamanlı) bir çevrilme üzerinden yürür. Bu çevrilmenin ürünü, Kolbe tepkimesindeki (Altbölüm 21.8) kararsız ara ürüne benzeyen kararsız bir ara üründür ve bir proton kayması (bir keto–enol tautomerleşmesi, bkz Altbölüm 17.2) ile *o*-allilfenole dönüşür.



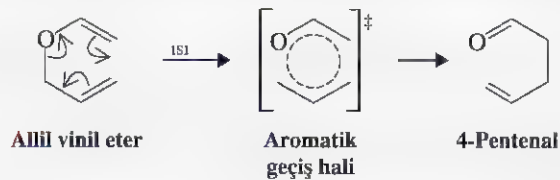
Allil grubunun, yalnızca, C3'ünün benzen halkasına bağlandığı, C3'te ^{14}C içeren alil fenil eter ile bir çevrilme gerçekleştirilerek gösterilmiştir. Bu tepkimenin ürünlerinin hepsi halkaya bağlı etiketlenmiş karbon atomuna sahiptir.



Problem 21.5 ➤ Yukarıda belirtilen etiketli deneyler, allil fenil eterin önce allil katyonu (Altbölüm 13.4) ve fenoksit iyonuna ayrıştığı ve ardından bir Friedel–Crafts alkillemesiyle (Altbölüm 15.6) *o*-allilfenolün oluştuğu düşüncesini çürütmektedir. Bu alternatif mekanizmanın nasıl önemsiz hale gelebileceğini, oluşacak ürünü (ya da ürünleri) de yazarak açıklayınız.

Problem 21.6 ➤ Allil fenil eteri, fenol ve allil bromürden çıkarak, Williamson sentezi (Altbölüm 21.6A) ile nasıl sentezleyebileceğini gösteriniz.

Allil vinil eterler de ısıtıldıklarında bir Claisen çevrilmesi meydana gelir. Örneğin:



Claisen çevrilmesinde geçiş hali altı orbital ve altı elektronlu bir halka içerir. Bu altı elektron, geçiş halinin aromatik karakter (Altbölüm 14.7) kazanmasını sağlar. Bu tip başka tepkimeler de bilinmektedir ve bu tür tepkimelere **perisiklik tepkimeler** denir.

Bir başka benzer perisiklik tepkime aşağıda gösterilen **Cope çevrilmesi**dir.



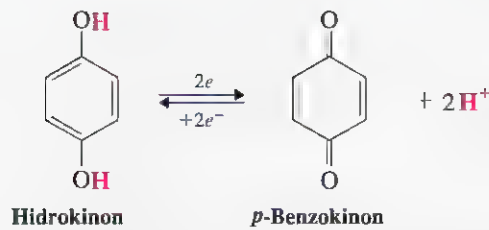
Diels–Alder tepkimesi de (Altbölüm 12.11) bir perisiklik tepkimedir. Bu tepkimenin geçiş hali yine altı orbital ve altı elektron içerir.



Diels–Alder tepkimesinin mekanizmasını ileride, Özel Konu G’de tartışacağız.

21.10 KİNONLAR

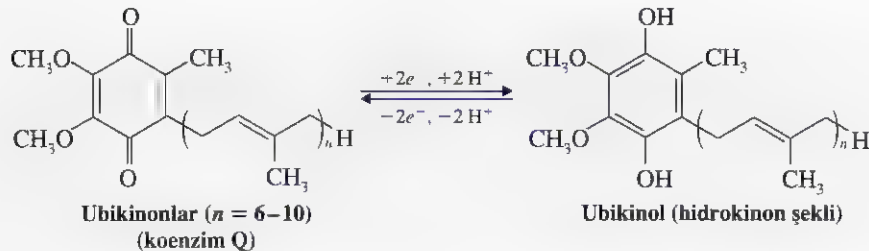
Hidrokinonun (1,4-benzendiol) yükseltgenmesi *p*-benzokinin olarak bilinen bir bileşiği verir. Yükseltgenme işlemi ılıman yükseltgenlerle yapılır. Ilıman yükseltgenler hidrokinondan bir elektron çifti ($2e^-$) ve iki proton çıkarır. (Bu yükseltgenmeyi bir hidrojen molekülü, H_2 , çıkarılması olarak da tanımlayabiliriz.)



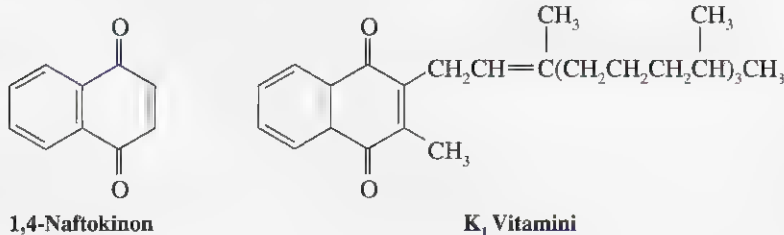
Bu tepkime tersinindir; *p*-benzokinon indirgenlerle kolayca hidrokinona indirgenir.

Doğada bu tip tersinir indirgenme-yükseltgenme tepkimelerine çok sık rastlanılır. Enzim katalizli bu tepkimelerde bir bileşikten diğerine bir elektron çifti aktarılır. Aşağıda verilen bu önemli bileşiklere **ubikininlar** denir. (*Ubiquitous* + kinondan, bu kinonlar bütün canlı hücrelerin iç mitokondriyal zarlarında bulunurlar). Ubikininlara **koenzim Q (CoQ)** da denir.

Ubikinonlar izoprenden türemiş uzun yan zincirler taşırlar (bkz. Özel Konu D ve Altbölüm 23.4). İnsan ubikinonlarının yan zincirinde on izopren birimi vardır. Yapılarının bu kısmı oldukça apolardır ve ubikinonların mitokondriyal iç zardaki yağ benzeri (hidrofobik) iki tabakada çözünmelerini sağlar. Zar çevresindeki bu çözünme, ubikinonların elektron aktarım zincirinin bir bileşeninden diğerine yanall geçişlerini kolaylaştırır. Ubikinonlar elektron aktarım zincirinde iki elektron ve iki hidrojen atomu alarak hidrokinona dönüşürler. Bu hidrokinon da iki elektronu zincir içerisinde bir sonraki alıcıya taşır.



Kanın pıhtılaşma özelliklerini düzenleyen ve gıdalarla dışardan alınması gereken K₁ vitamini 1,4-naftokinon yapısı içerir.

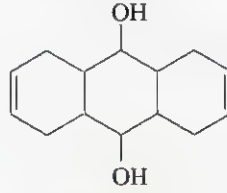


p-Benzokinon ve 1,4-naftokinon Diels–Alder tepkimelerinde dienofiller olarak davranırlar. Aşağıdaki tepkimelerden oluşacak ürünlerin yapılarını yazınız.

- (a) *p*-Benzokinin + bütadien
(b) 1,4-Naftokinon + bütadien
(c) *p*-Benzokinin + 1,3-siklopentadien

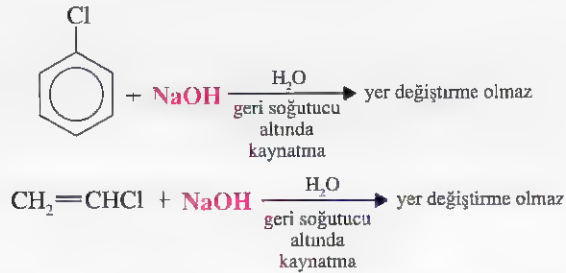
Problem 21.7

Problem 21.8 ➤ Aşağıdaki bileşik için mümkün olabilecek bir sentez tasarlayınız.

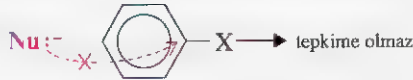


21.11 ARIL HALOJENÜRLER VE NÜKLEOFİLİK AROMATİK YER DEĞİŞTİRME

Basit aril halojenürler, alkil halojenürlerin kolayca nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri verdiği koşullarda, bu tür yer değiştirmelere karşı nispeten etkin olmayan vinilik halojenürlere benzerler. Örneğin, klorobenzen sodyum hidroksitle günlerce kaynatılsa bile, tespit edilebilecek kadar fenol (ya da fenoksit iyonu) meydana gelmez*. Benzer olarak, vinil klorür de sodyum hidroksit ile yer değiştirme vermez.



Etkinlikteki bu azalmayı, bir kaç etkene dayandırarak anlayabiliriz. Bir aril halojenürün benzen halkası, bir S_N2 tepkimesinde arka taraftan olacak olan atağı önler.

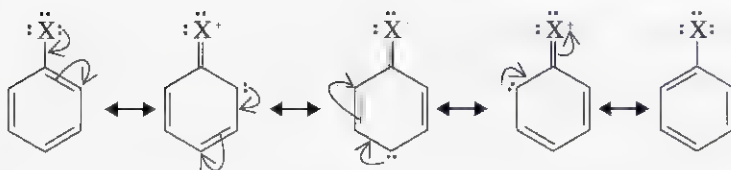


Fenil katyonu çok kararsızdır, bu yüzden S_N1 tepkimeleri meydana gelmez. Aril (ve vinilik) halojenürlerin karbon-halojen bağları, alkil, allilik ve benzilik halojenürlerin bağlarından daha kısa ve daha kuvvetlidir. Karbon-halojen bağlarının kuvvetli olması, bunların S_N2 ya da S_N1 mekanizması ile kırılması için daha çok enerji gerektiği anlamına gelir.

Aril ve vinilik halojenürlerin karbon-halojen bağlarının kısa ve kuvvetli olmasının iki nedeni vardır. (1) Her iki halojenür tipinde de karbon atomu sp^2 melezleşmiştir ve bundan dolayı, karbon orbitalindeki elektronlar, sp^3 melezleşmiş karbondakine göre, çe kirdeğe daha yakındır. (2) Aşağıda görülen tipteki rezonans, karbon-halojen bağını, ona *ikili bağ karakteri* kazandırarak kuvvetlendirir.



* Bir yer değiştirme tepkimesiyle fenolü elde etmek için yapılan Dow işleminde (Alt bölüm 21.4B) yüksek sıcaklık ve basınç gibi çok şiddetli koşullar gerekir. Laboratuvarlarda bu koşulların sağlanması pratik değildir.

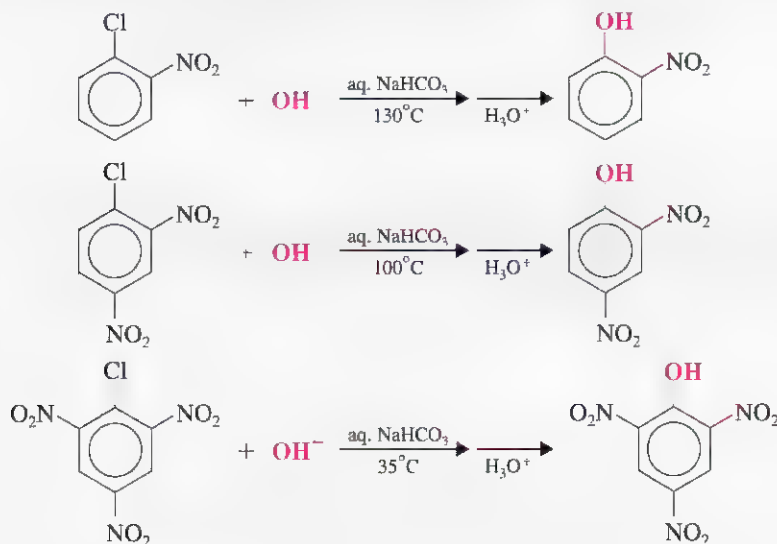


Bütün bu söylenenlere rağmen sonraki iki altbölümde, *aril halojenürlerin*, belirli sübstütüentler taşımaları veya tepkimeye girmeleri için uygun koşulların sağlanması halinde *nükleofillere karşı dikkat çekici ölçüde etkin olabildiklerini* göreceğiz.

21.11A Katılma–Ayrılma Yoluyla Nükleofilik Aromatik

Yer değişirme: S_NAr Mekanizması

Halojene bağlı aril karbonunu nükleofilik atağa uygun hale getiren bir elektronik etken olduğunda, aril halojenürlerin nükleofilik yer değişirme tepkimeleri *gerçekleşir*. **Halojen atomuna göre orto ya da para konumlarında kuvvetli elektron çekici gruplar olduğunda nükleofilik yer değişirme meydana gelebilir.**



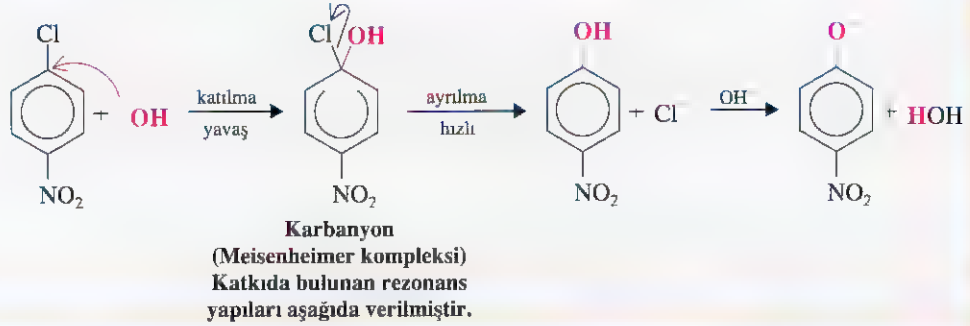
Yukarıdaki örneklerden de gördüğümüz gibi, **tepkime için gerekli sıcaklık**, orto ya da para nitro gruplarının sayısına bağlıdır. Bu üç bileşikten, *o*-nitroklorobenzen için en yüksek sıcaklık (*p*-nitroklorobenzen 130°C’da tepkime verir); 2,4,6-trinitroklorobenzen için ise en düşük sıcaklık gerekir.

Meta-nitro grubu böyle bir etkinleştirme etkisine sahip değildir. Örneğin, *m*-nitroklorobenzen benzer bir tepkimeyi veremez.

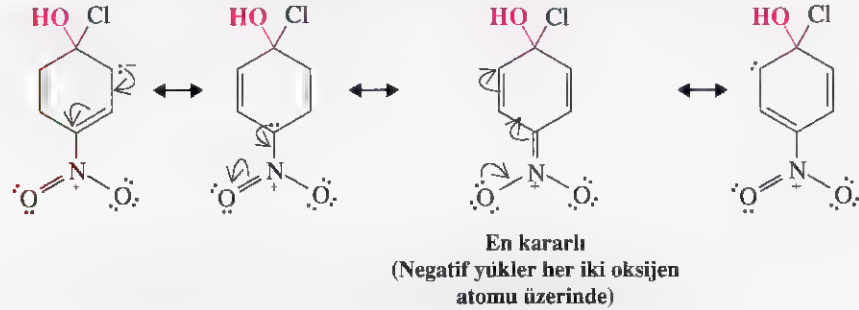
Bu tepkimelerde izlenen mekanizma, bir Alman kimyacı olan Jacob Meisenheimer’den dolayı **Meisenheimer kompleksi** olarak adlandırılan, delokalize elektronlara sahip bir karbanyon oluşumunu içeren bir *katılma–ayrılma* mekanizmasıdır. Meisenheimer bu karbanyonun doğru yapısını öneren kişidir. Tepkimenin ilk basamağında, örneğin *p*-nitroklorobenzen hidrosit iyonunun katılması bir karbanyon oluşturur, daha sonra klorür iyonunun ayrılması halkanın aromatikliğini koruyarak yer değişirme ürünü verir. Bu mekanizmaya S_NAr mekanizması denir.

Tepkime için Bir Mekanizma

S_NAr Mekanizması



Karbanyon, halojen atomuna göre orto ve para konumlarında bulunan *elektron çekici gruplar* tarafından kararlı kılınır. Aşağıdaki Meisenheimer kompleksinin rezonans yapılarını incelersek, karbanyonun nasıl kararlı kılındığını görebiliriz.



Problem 21.9

➤ 1-Floro-2,4-dinitrobenzen S_NAr mekanizması üzerinden nükleofilik yer değiştirme-ye karşı oldukça etkindir. (Bu bileşiğin, proteinlerin yapısını belirlemek amacıyla Sanger yönteminde nasıl kullanıldığını Altbölüm 24.5A'da göreceğiz.) 1-Floro-2,4-dinitrobenzen aşağıdaki bileşiklerin her biriyle tepkimeye sokulursa hangi ürünler oluşur?



21.11B Bir Ayrılma–Katılma Mekanizması Üzerinden

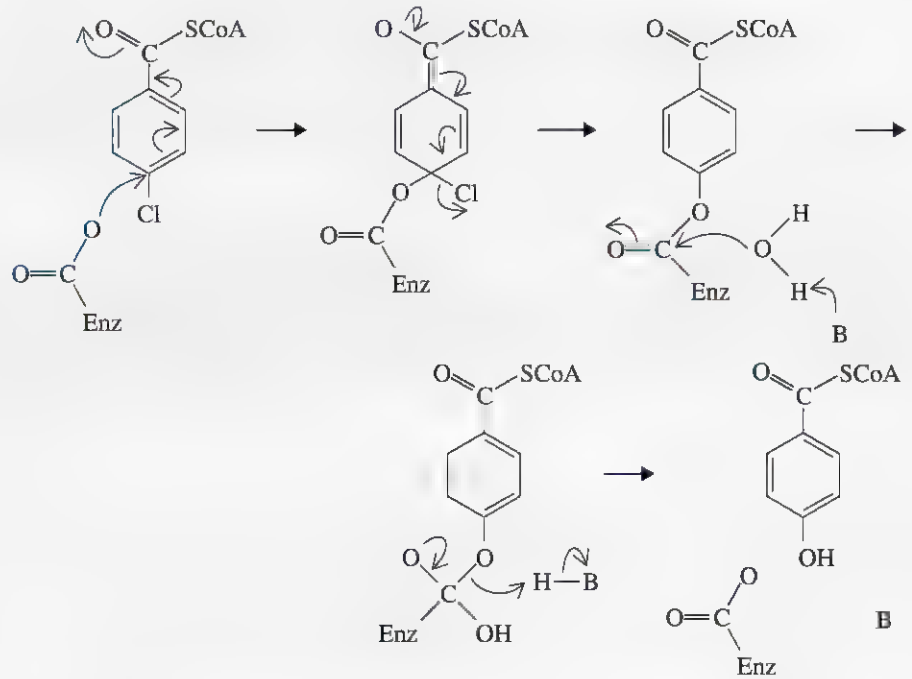
Yürüyen Nükleofilik Aromatik Yer Değiştirme: Benzin

Her ne kadar klorobenzen ve bromobenzen gibi aril halojenürler pek çok nükleofil ile normal koşullarda tepkime vermezlerse de, çok şiddetli koşullar altında tepkime verirler. Klorobenzen, bir basınçlı tepkime kabı içerisinde sulu sodyum hidroksit ile $350^\circ C$ da ısıtılarak fenole dönüştürülebilir (Altbölüm 21.4).

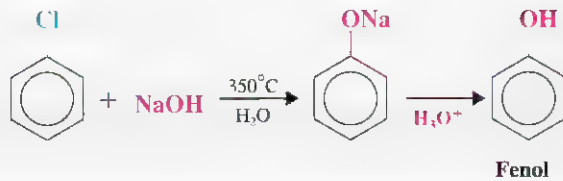
Bir PCB Türevinin Bakteriyel Dehalojenlenmesi

Poliklorlanmış bifeniller (PCB'ler) önceleri elektrikli cihazların bazı türlerinde, endüstriyel uygulamalarda ve polimerlerde kullanılmış bileşiklerdir. Bunların kullanımı ve üretimi, zehir etkisi yapmalarından ve beslenme zincirinde birikme eğilimlerinden dolayı, 1979'da yasaklanmıştır.

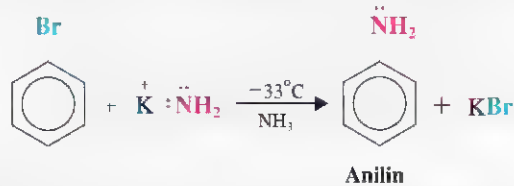
4-Klorobenzoik asit, bazı PCB'lerin parçalanma ürünüdür. Bazı bakterilerin 4-klorobenzoik asitten enzimatik nükleofilik aromatik yer değiştirme tepkimesiyle halojen çıkardıkları bilinmektedir. Ürün 4-hidroksibenzoik asittir ve bu enzim katalizli tepkimenin mekanizması aşağıdaki gibidir. Tepkime dizisi, koenzim A dan (CoA) türeyen 4-klorobenzoik asitin tiyoesteri ile başlar.



Bu enzim katalizli S_NAr mekanizmasının bazı temel özellikleri şunlardır: Klorlanmış benzen halkasına atak yapan nükleofil, enzimin karboksilat iyonudur. Karboksilat iyonunun saldırısı ile oluşan Meisenheimer kompleksinin tiyoester karbonil grubundaki ilave elektron yoğunluğu enzimdeki pozitif yüklü gruplar tarafından kararlı kılınır. Halkanın yeniden aromatikleşmesi ve klorür iyonunun kaybı ile bozulan Meisenheimer kompleksi, saldırıya uğrayan grubun enzime kovalent bağ ile bağlı bir ester olduğu bir ara ürün verir. Bu ester bağının hidrolizi, nükleofilliği enzimin bazik kısmı tarafından arttırılan su molekülü yardımıyla gerçekleşir. Bu esterin hidrolizi 4-hidroksibenzoik asiti oluşturur ve başka bir tepkime çevrimini katalizleyecek olan enzimi serbest bırakır.



Bromobenzen, çok kuvvetli bir baz olan $\ddot{\text{N}}\text{H}_2$ ile sıvı amanyok içerisinde tepkimeye girer.

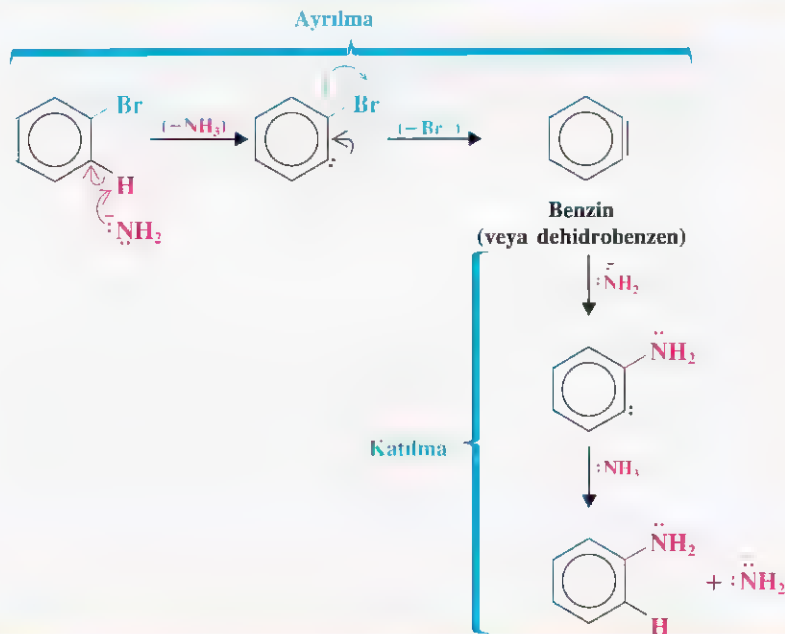


Bu tepkimeler, *benzin* (ya da *dehidrobenzen*) denilen ilginç bir ara ürünün oluşumunu kapsayan bir **ayrılma–katılma mekanizması** üzerinden gerçekleşir. Bu mekanizmayı, bromobenzen ve amit iyonunun tepkimesi ile gösterebiliriz.

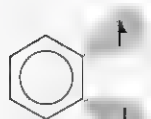
İlk basamak (aşağıdaki mekanizmaya bakınız), amit iyonunun, en asidik olduklarından orto protonlarından birini kopardığı bir ayrılma ile başlar. Orto karbonu üzerinde oluşan negatif yük, bromun indüktif etkisiyle kararlı kılınır. Bu ayrılma oldukça kararsız ve bu yüzden çok etkin olan **benzini** verir. Benzin daha sonra yakalayabildiği her hangi bir nükleofille (burada bir amit iyonu) iki basamaklı bir katılma üzerinden anilini oluşturur.

Tepkime için Bir Mekanizma

Benzin Ayrılma–Katılma Mekanizması



Aşağıda verilen orbital diyagramını incelersek; benzinin yapısı daha anlaşılır hale gelecektir.

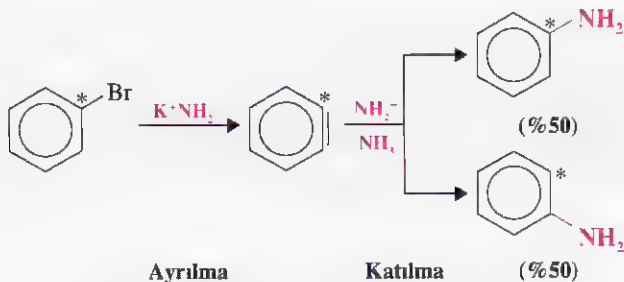


Benzin

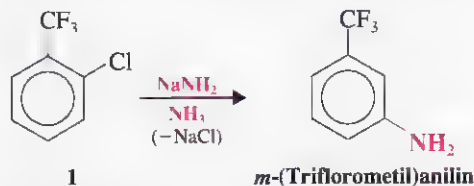
Benzindeki fazladan olan bağ, halkanın bitişik karbon atomlarındaki sp^2 orbitallerinin örtüşmesiyle oluşur. Bu sp^2 orbitallerinin eksenleri halkayla aynı düzlemedir ve aromatik sistemin π orbitallerine diktir. Bu yüzden π orbitalleri ile örtüşemezler. Aromatik sistemi etkilemezler ve önemli sayılabilecek bir rezonans katkısı yoktur. Fazladan olan bu bağ zayıftır. Altıgen halka, sp^2 orbitallerini birbirine yaklaştırmak için biraz bozulsan da, bu orbitaller arasındaki örtüşme fazla değildir. Bunun sonucu, benzin oldukça kararsız ve oldukça etkindir. Çeşitli yöntemlerle belirlenip yakalandıysa da (aşağıya bakınız) hiç bir zaman saf bir madde olarak izole edilememiştir.

Öyleyse bazı nükleofilik aromatik yer değiştirmelerin benzin üzerinden yürüyen ayrılma-katılma mekanizmasını izlediklerini kanıtlayan gözlemler nelerdir?

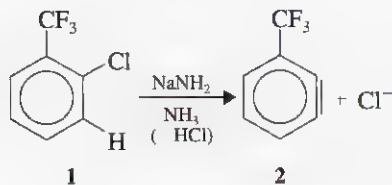
İlk kesin kanıt, 1953'te J. D. Roberts (Alt bölüm 9.9) tarafından yapılan ve benzin kimyasının başlangıç noktalarından biri olan deneydir. Roberts, ^{14}C ile etiketlenmiş (^{14}C) bromobenzenin sıvı amonyak içerisinde amit iyonu ile etkileştirildiğinde oluşan anilinde, etiketli karbonun 1 ve 2 konumlarına eşit olarak dağıldıklarını göstermiştir. Bu sonuç, aşağıda verilen ayrılma-katılma mekanizması ile uyum içindedir, fakat doğrudan yer değiştirme ya da katılma-ayrılma mekanizması ile bütünüyle uyumlu değildir. (Niçin?)



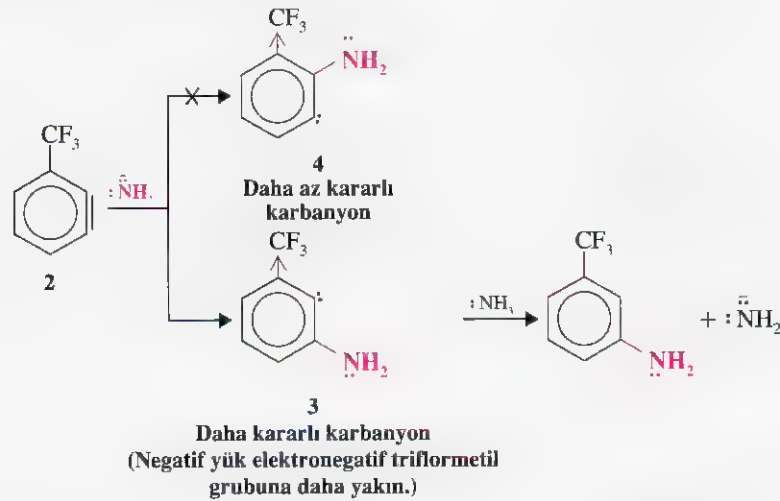
Bu durum aşağıdaki tepkimede daha çarpıcı olarak görülebilir. Eğer orto türevi 1, sodyum amit ile etkileştirilirse elde edilen tek organik ürün *m*-(triflorometil)anilindir.



Bu sonuç da ayrılma katılma mekanizması ile açıklanabilir. İlk basamak benzin 2'yi verir:



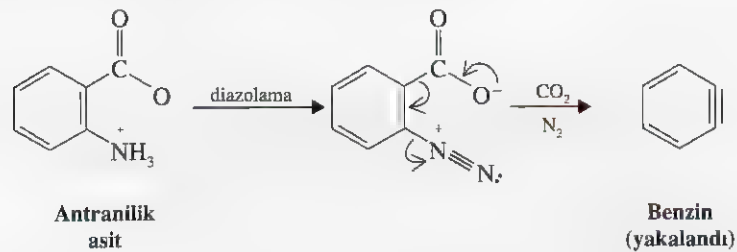
Daha sonra bu benzin, bir amit iyonu katar ve daha az kararlı karbanyon, **4**, yerine daha kararlı karbanyon olan **3**'ü oluşturur:



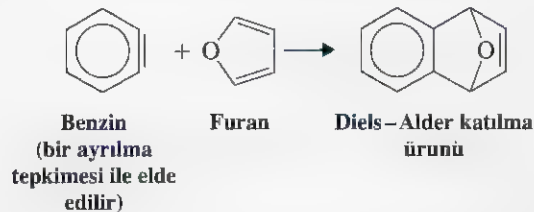
Karbanyon **3** daha sonra, amanyaktan bir proton alır ve *m*-(triflorometil)anilin verir.

Karbanyon **3** karbanyon **4**'ten daha kararlıdır, çünkü negatif yükü taşıyan karbon atomu oldukça elektronegatif triflorometil grubuna daha yakındır. Triflorometil grubu negatif yükü indüktif etkiyle kararlı kılar. (Burada rezonans etkisi önemli değildir, çünkü elektron çiftini taşıyan sp^2 orbitali aromatik sistemin π orbitalleri ile örtüşmez.)

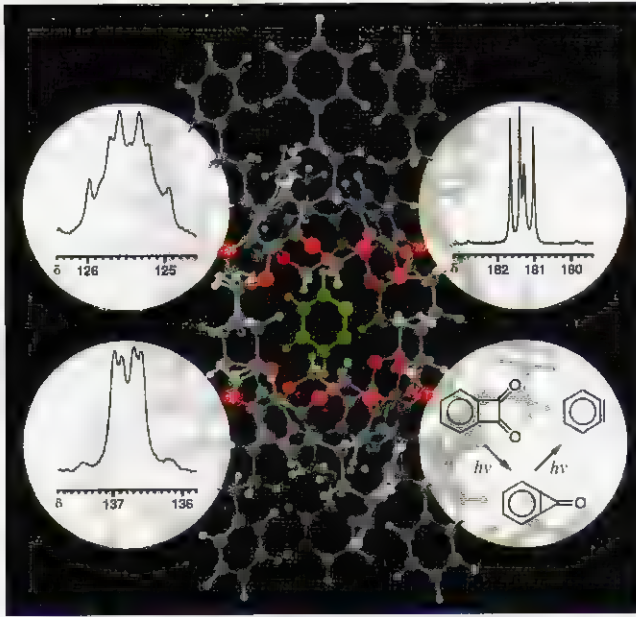
Benzin ara ürünleri, Diels Alder tepkimelerinin kullanımları sayesinde “yakalanmışlardır”. Benzin oluşturmanın uygun bir yolu, antranilik asitin (2-aminobenzoik asit) diazolanması ve ardından CO_2 ve N_2 'nin çıkarılmasıdır.



Benzin, bir dien olan furan varlığında oluşturulduğunda, ürün bir Diels–Alder katılma ürünüdür.



Konukçu-konuk kimyasının (bu alan D. Cram, UCLA, tarafından bulunmuş ve Cram 1987’de Nobel Kimya ödülünü paylaşmıştır) ilginç bir uygulamasında benzinin kendisi, çok düşük sıcaklıkta, hemikarserant denilen bir moleküler kap içerisinde hapsedilmiştir. Bu koşullarla, R. Warmuth ve Cram, hapsedilmiş benzinin, içinde bulunduğu moleküllerle Diels–Alder tepkimesi vermeden önce, ^1H ve ^{13}C spektrumları alınabilecek kadar kararlı olduğunu bulmuşlardır.



Bir hemikarserant içerisinde hapsedilmiş benzinin (yeşil) moleküler grafiği. Benzinden elde edilen ^{13}C NMR verileri ve benzini sentezlemede kullanılan tepkime beyaz daireler içerisinde görülmektedir. (Jan Haller'in görüntülemesi Ralf Warmuth'un izniyle basılmıştır.)

o-Klorotoluen, Dow işlemi koşullarında (yani 350°C 'da ve yüksek basınçta sulu sodyum hidroksitte) *o*-krezol ve *m*-krezol verir. Bu sonuçlara göre, Dow işleminin mekanizması hakkında ne önerebilirsiniz?

◀ **Problem 21.10**

2-Bromo-1,3-dimetilbenzen sıvı amonyak içerisinde sodyum amit ile etkileştirildiğinde hiç bir yer değiştirme meydana gelmez. Bu sonuç ayrılma-katılma mekanizmaları için bir kanıt olarak yorumlanabilir. Bu yorumu açıklayınız.

◀ **Problem 21.11**

21.12 FENOLLERİN VE ARIL HALOJENÜRLERİN SPEKTROSKOPİK ANALİZLERİ

İnfrared Spektrumları Fenoller $3400\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, O—H gerilmesinden ileri gelen karakteristik soğurma bandı (genellikle yayvan) gösterirler. Fenoller ve aril halojenürler benzen halkalarından kaynaklanan karakteristik soğurmalara da sahiptirler (Alt bölüm 14.11C).

^1H NMR Spektrumları Fenolün hidroksil protonu alkollerdekinden daha az perdelendir. O—H sinyalinin gerçek konumu hidrojen bağının derecesine ve bu bağın *molekül içi* ya da *moleküller arası* olup olmadığına bağlıdır. Moleküller arası hidrojen bağının derecesi ise fenolün derişimine bağlıdır ve O—H sinyalinin konumunu şiddetle etkiler. Örneğin, fenolün kendisinde bu sinyalin konumu, saf fenol için olan δ 2,55 değerinden CCl_4 içerisindeki %1'lik fenol için olan δ 5,63 değerine kadar değişir. Salisilaldehit gibi kuvvetli *molekül içi* hidrojen bağına sahip fenoller O—H sinyalini δ 0.5 ile δ 1,0 arasında verirler. Bu sinyalin konumu derişimle çok az değişir. Bir fenolün O—H protonu, değiştirilebilen diğer protonlarda olduğu gibi (Alt bölüm 9.9) numuneye D_2O ilave edilerek belirlenebilir. O—H protonu döteryumla hızla yer değiştirir ve protonun sinyali kaybolur. Fenollerin ve aril halojenürlerin aromatik protonları δ 7–9 bölgesinde sinyal verir.

¹³C NMR Spektrumları Fenollerin ve aril halojenürlerin aromatik halka karbonları δ 135–170 arasında görünürler.

Kütle Spektrumları Fenollerin kütle spektrumlarında moleküler iyon piki, M^+ , genellikle belirgindir. Benzilik hidrojene sahip fenoller M^+ pikinden daha büyük olabilen bir $M^+ - 1$ piki verirler.

Önemli Tepkimelerin Özeti

Fenollerin Sentezi (Alt bölüm 21.4)

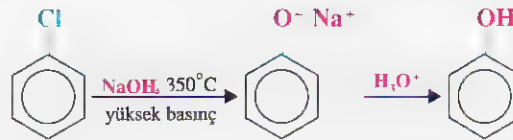
Laboratuvar Sentezi

Diazonyum tuzları üzerinden.

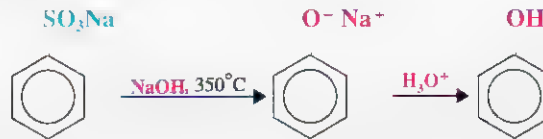


Endüstriyel Sentezleri

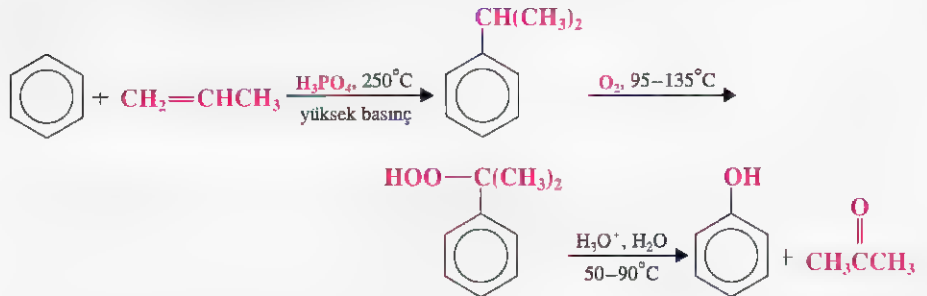
1. Dow işlemi.



2. Sodyum benzensülfonatlardan.

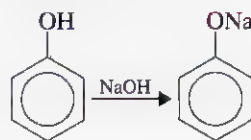


3. Kümen hidroperoksit üzerinden.

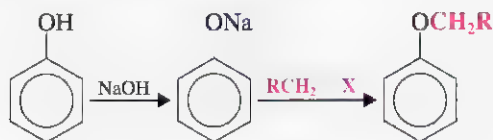


Fenollerin Tepkimeleri

1. Asitler olarak (Alt bölüm 21.5A).



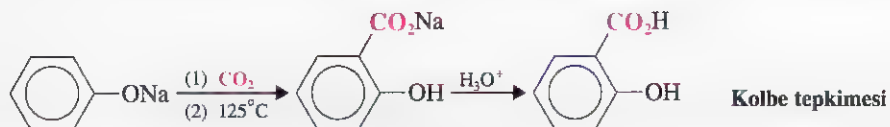
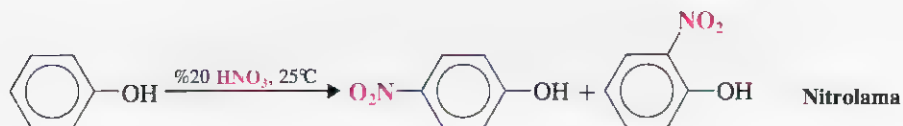
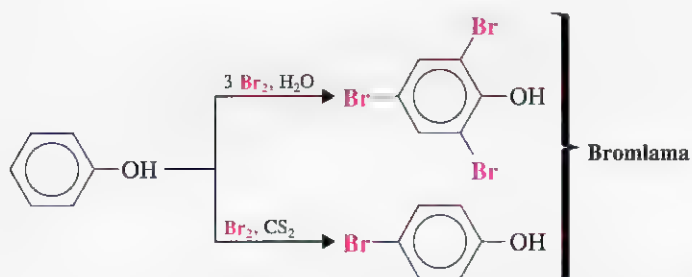
2. Williamson sentezi (Altbölüm 21.6A).



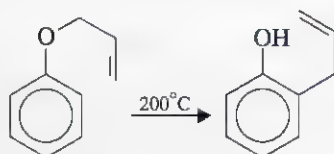
3. Açılleme (Altbölüm 18.7).



4. Elektrofilik aromatik yer değıştirme (Altbölüm 21.8).



Claisen Çevrilmesi (Altbölüm 21.19)

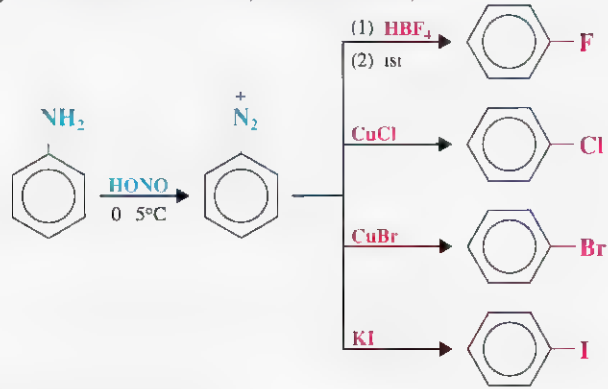


Aril Halojenürlerin Sentezleri

1. Elektrofilik aromatik yer değıştirmeyle (Altbölüm 15.3).

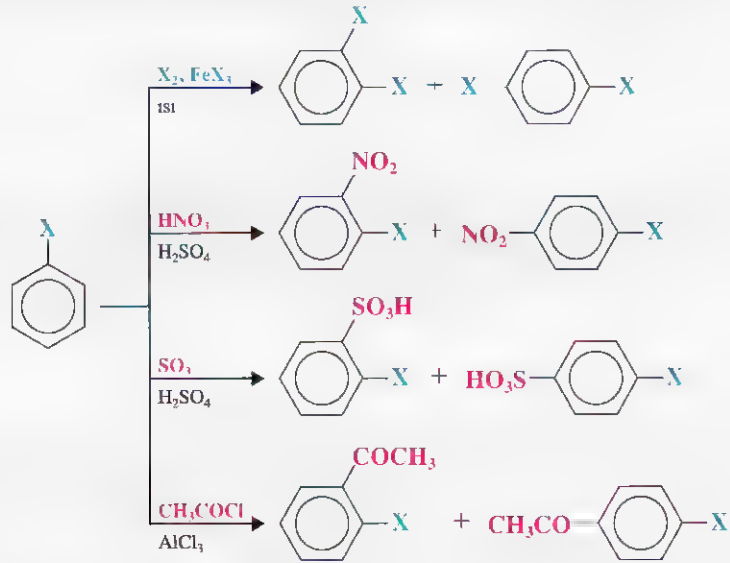
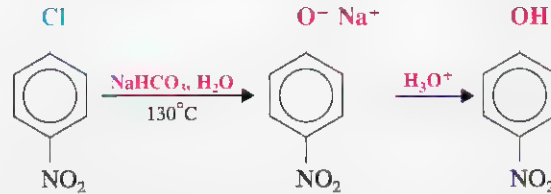


2. Arendiazonyum tuzları üzerinden (Altbölüm 20.8).

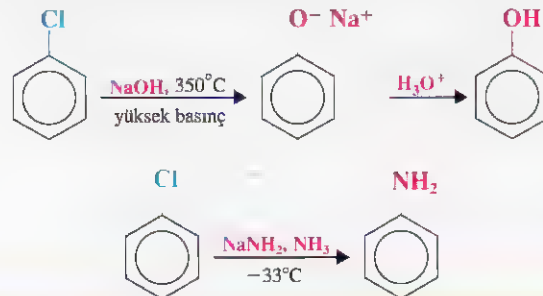


Arl halojenürlerin Tepkimeleri

1. Elektrofilik aromatik yer değiştirme (Altbölüm 15.3-15.7).

2. Katılma–ayırma yoluyla aromatik yer değiştirme ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ üzerinden) (Altbölüm 21.11A).

3. Ayrılma–katılma yoluyla aromatik yer değiştirme (benzin üzerinden) (Altbölüm 21.11B).



Anahtar Terimler ve Kavramlar

Asitler olarak fenoller

Aril ester ve eterlerin sentezi ve bölünmesi

Elektrofilik aromatik yer değiştirme

Claisen çevrilmesi

Nükleofilik aromatik yer değiştirme (S_NAr)

Ayrılma–katılma (benzin üzerinden)

Alt bölüm 21.5

Alt bölümler 21.6 ve 21.7

Alt bölüm 21.8

Alt bölüm 21.9

Alt bölüm 21.11A

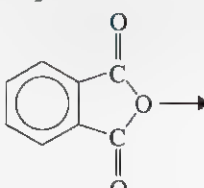
Alt bölüm 21.11B

21.12 Aşağıdaki asit–baz tepkimelerinin her birinden elde edilebilecek ürünler nelerdir?

EK PROBLEMLER

- (a) Etanol içerisinde sodyum etoksit + fenol \longrightarrow
- (b) Fenol + sulu sodyum hidroksit \longrightarrow
- (c) Sodyum fenoksit + sulu hidroklorik asit \longrightarrow
- (d) Sodyum fenoksit + $H_2O + CO_2 \longrightarrow$

21.13 Aşağıdaki tepkimeleri tamamlayınız:

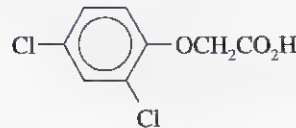
- (a) Fenol + $Br_2 \xrightarrow{5^\circ C, CS_2}$
- (b) Fenol + der. $H_2SO_4 \xrightarrow{25^\circ C}$
- (c) Fenol + der. $H_2SO_4 \xrightarrow{100^\circ C}$
- (d) $CH_3-C_6H_4-OH$ + *p*-toluensülfonil klorür $\xrightarrow{OH^-}$
- (e) Fenol + $Br_2 \xrightarrow{H_2O}$
- (f) Fenol +  \longrightarrow
- (g) *p*-Krezol + $Br_2 \xrightarrow{H_2O}$
- (h) Fenol + $C_6H_5C(=O)Cl \xrightarrow{baz}$
- (i) Fenol + $\left(C_6H_5C(=O)\right)_2O \xrightarrow{baz}$
- (j) Fenol + $NaOH \longrightarrow$
- (k) (j)'nin ürünü + $CH_3OSO_2OCH_3 \longrightarrow$
- (l) (j)'nin ürünü + $CH_3I \longrightarrow$
- (m) (j)'nin ürünü + $C_6H_5CH_2Cl \longrightarrow$

21.14 Aşağıdaki bileşik çiftlerindeki her bileşiği diğerinden ayırt etmek için hangi kimyasal tepkimeleri kullanabileceğinizi açıklayınız.

- (a) 4-Klorofenol ve 4-kloro-1-metilbenzen
- (b) 4-Metilfenol ve 4-metilbenzoik asit
- (c) Fenil vinil eter ve etil fenil eter

* Yıldızla işaretlenmiş problemler “çözülmesi daha zor olan problemler”dir.

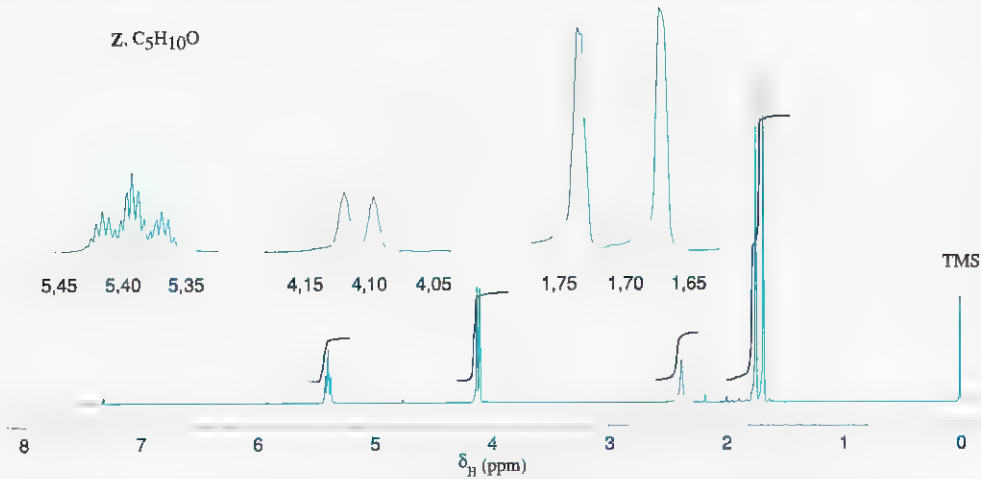
- (d) 4-Metilfenol ve 2,4,6-trinitrofenol
(e) Etil fenil eter ve 4-etilfenol
- 21.15** *m*-Klorotoluen sıvı amonyak içerisinde sodyum amit ile etkileştirildiğinde ürün *o*-, *m*-, ve *p*-toluidindir (yani *o*-CH₃C₆H₄NH₂, *m*-CH₃C₆H₄NH₂ ve *p*-CH₃C₆H₄NH₂). Her bir ürünün meydana gelişini açıklayan uygun bir mekanizma yazınız.
- 21.16** Aşağıdaki çiftlerle hangi bileşiğin daha kuvvetli asit olduğunu, çizelgelere bakmadan söyleyiniz.
(a) 4-Metilfenol ve 4-florofenil
(b) 4-Metilfenol ve 4-nitrofenol
(c) 4-Nitrofenol ve 3-nitrofenol
(d) 4-Metilfenol ve benzil alkol
(e) 4-Florofenol ve 4-bromofenol
- 21.17** Fenoller çoğu kez etkili antioksidanlardır (Problem 21.20 ve Altbölüm 10.11'e bakınız). Çünkü bunlar radikalleri "hapsederler". Bu tutuklama, fenoller yüksek etkinlikteki radikallerle tepkimeye girerek düşük etkinlikte (daha kararlı) radikaller verdiğinde olur. (a) Fenolün kendisinin bir alkoksi radikali (RO•) ile tepkimeye girerek fenolik —OH grubundan nasıl bir hidrojen çıkarabileceğini gösteriniz. (b) Oluşan radikalın nispeten daha az etkin hale gelmesini sağlayan rezonans yapılarını yazınız.
- 21.18** Bir taç eterin (Altbölüm 11.21A) ilk sentezinde C. J. Pedersen (DuPont Şirketi) 1,2-benzendioli, di(2-kloroetil) eter, (C1CH₂CH₂)₂O, ile NaOH varlığında muamele etmiştir. Elde ettiği ürün dibenzo-18-crown-6 olarak adlandırılan bir bileşikti. Bu taç eterin yapısını yazınız ve akla yatkın bir oluşma mekanizması öneriniz.
- 21.19** Bir X (C₁₀H₁₄O) bileşiği sulu sodyum hidroksitle çözünür, ama sulu sodyum bikarbonatta çözünmez. Bu bileşik sudaki brom çözeltisi ile tepkimeye girer, bir dibromotürevi, C₁₀H₁₂Br₂O, verir. X'in İR spektrumu 3000–4000 cm⁻¹ bölgesinde 3250 cm⁻¹ merkezli geniş bir pik, 680–840 cm⁻¹ de şiddetli bir pik verir. X'in ¹H NMR spektrumunda ise aşağıdaki pikler görülür:
- | | |
|-------|------------|
| Birli | δ 1,3 (9H) |
| Birli | δ 4,9 (1H) |
| Çoklu | δ 7,0 (4H) |
- X'in yapısı nedir?
- 21.20** Antioksidan ve gıdalarda koruyucu olarak çok fazla kullanılan **BHA** (bütillenmiş hidroksianizol) gerçekte 2-*ter*-bütıl-4-metoksifenol ve 3-*ter*-bütıl-4-metoksifenolün bir karışımıdır. **BHA**, *p*-metoksifenol ve 2-metilpropenden sentezlenir. (a) Bu sentezin nasıl yapıldığını gösteriniz. (b) Çok kullanılan diğer bir antioksidan ise **BHT**'dir (bütillenmiş hidroksitoluen). **BHT**, gerçekte 2,6-*ter*-bütıl-4-metilfenol ve *p*-krezol ile 2-metilpropenden çıkılarak sentezlenir. Burada hangi tepkime kullanılır?
- 21.21** **2,4-D** adlı herbisit fenol ve kloroasetik asitten sentezlenebilir. Sentez basamaklarını yazınız.



2,4-D
(2,4-diklorofenoksiasetik asit)



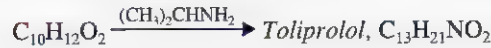
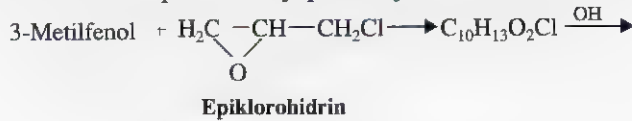
Kloroasetik
asit



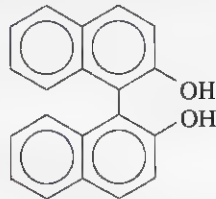
Şekil 21.1 Z bileşiğinin (Problem 21.22) 300 MHz ^1H NMR spektrumu, sinyallerin genişletilmiş şekilleri kaydırılmış olarak ayrıca verilmiştir.

21.22 Z bileşiği ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$) karbon tetraklorürdeki bromun rengini giderir. Z'nin IR spektrumunda $3200 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde yayvan bir pik görünür. 300 MHz ^1H NMR spektrumu Şekil 21.1'de verilmiştir. Z için bir yapı öneriniz.

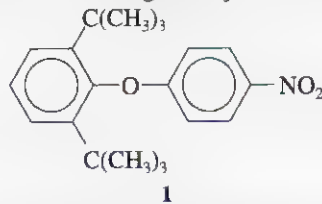
21.23 Bir β -reseptör blokörü olarak bilinen toliprolololün sentezi 3-metilfenol ve epiklorohidrin arasındaki bir tepkimeyle başlar. Bu sentez aşağıda verilmiştir. Ara ürünlerin ve toliprolololün yapılarını yazınız.



21.24 Aşağıda formülü verilen 2,2'-dihidroksi-1,1'-binaftilin enantiyomerik yapılarının nasıl mümkün olduğunu açıklayınız.

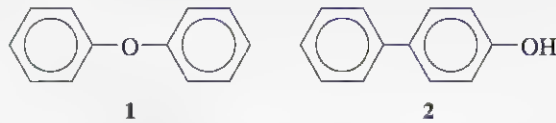


21.25 Difenil eter (1) elde etmek amacıyla, p-kloronitrobenzen 2,6-di-ter-bütil fenoksit ile tepkimeye sokuluyor. Ancak elde edilen ürün 1 değil, bunun bir izomeridir ve fenolik hidroksil grubu içermektedir.

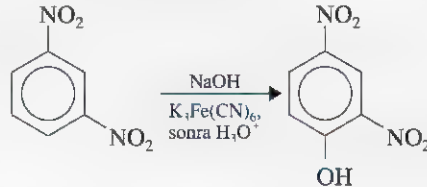


Oluşan bu bileşik nedir ve bu bileşiğin oluşmasını nasıl açıklayabilirsiniz?

- 21.26** Fenolün Dow işlemi ile üretiminde bifenil eter (**1**) ve 4-hidroksibifenil (**2**) yan ürünleri de elde edilmektedir. Bu bileşiklerin oluşumunu açıklayınız.



- 21.27** S_NAr tepkimelerinde ayrılan grup genellikle bir halojenür iyonudur. Ayrılan grubun hidrür olduğu aşağıda tepkimenin oluşumunu açıklayınız.



- 21.28** **W** bileşiği Japon'ların balık yemi olarak kullandıkları bir çeşit deniz kurdundan izole edilmiş ve kendisiyle temas eden bazı böceklerle zehir etkisi gösterdiği görülmüştür.

MS (m/z): 151 (bağlı bolluğu 1,09), 149 (M⁺, bağlı bolluğu 1,00), 148

IR (cm⁻¹): 2960, 2850, 2775

¹H NMR (δ): 2,3 (b, 6H); 2,6 (i, 4H); ve 3,2 (ç, 1H)

¹³C NMR (δ): 38 (CH₃), 43 (CH₂) ve 75 (CH)

W nun yapısı hakkında daha fazla bilgi edinmek için aşağıdaki tepkimeler yapılmıştır:



X bileşiği 2570 cm⁻¹ de yeni bir **İR** bandı vermektir ve;

¹H NMR (δ): 1,6 (ü, 2H); 2,3(b, 6H); 2,6 (ç, 4H) ve 3,2 (ç, 1H)

¹³C NMR (δ): 28 (CH₂), 38 (CH₃) ve 70 (CH)

Y bileşiğinin verileri de şunlardır:

İR (cm⁻¹): 3050, 2960, 2850, 1700, 1610, 1500, 760, 650

¹H NMR (δ): 2,3 (b, 6H); 2,9 (i, 4H); 3,0 (ç, 1H); 7,4 (ç, 4H); 7,6 (ç, 2H); 0,8 (ç, 4H)

¹³C (δ): 34 (CH₂), 39 (CH₃), 61 (CH), 128 (CH), 129 (CH), 134 (CH), 135 (C), ve 187 (C)

Z bileşiğinin verileri ise:

MS (m/z): 87 (M⁺), 86, 72

IR (cm⁻¹): 2960, 2850, 1385, 1370, 1170

¹H NMR (δ): 1,0 (i, 6H); 2,3 (b, 6H) ve 3,0 (yedili, 1H)

¹³C (δ): 21 (CH₃), 35 (CH₃) ve 55 (CH)

W'nun ve bunun ürünleri olan **X**, **Y** ve **Z**'nin yapıları nasıldır?

- *21.29** Fenol, sodyum bor hidrür ile etkileştirilmesi ve ardından tepkimeye girmeyen aşırı hidrürü yok etmek için asitlendirilmesiyle genellikle bir değişime uğramaz. Örneğin, 1,2-, 1,3- ve 1,4-benzendioller ve 1,2,3-benzentriol bu koşullarla değişmezler. Buna karşılık, 1,3,5-benzentriol (phloroglucinol) aşağıda özellikleri belirtilen **A** bileşiğini yüksek verimle verir.

MS (m/z): 110

IR (cm⁻¹): 3250 (geniş), 1613, 1485¹H NMR (δ, DMSO d₆): 6,15 (ç, 3H); 6,89 (ü, 1H) ve 9,12 (b, 2H)

(a) A'nın yapısı nedir?

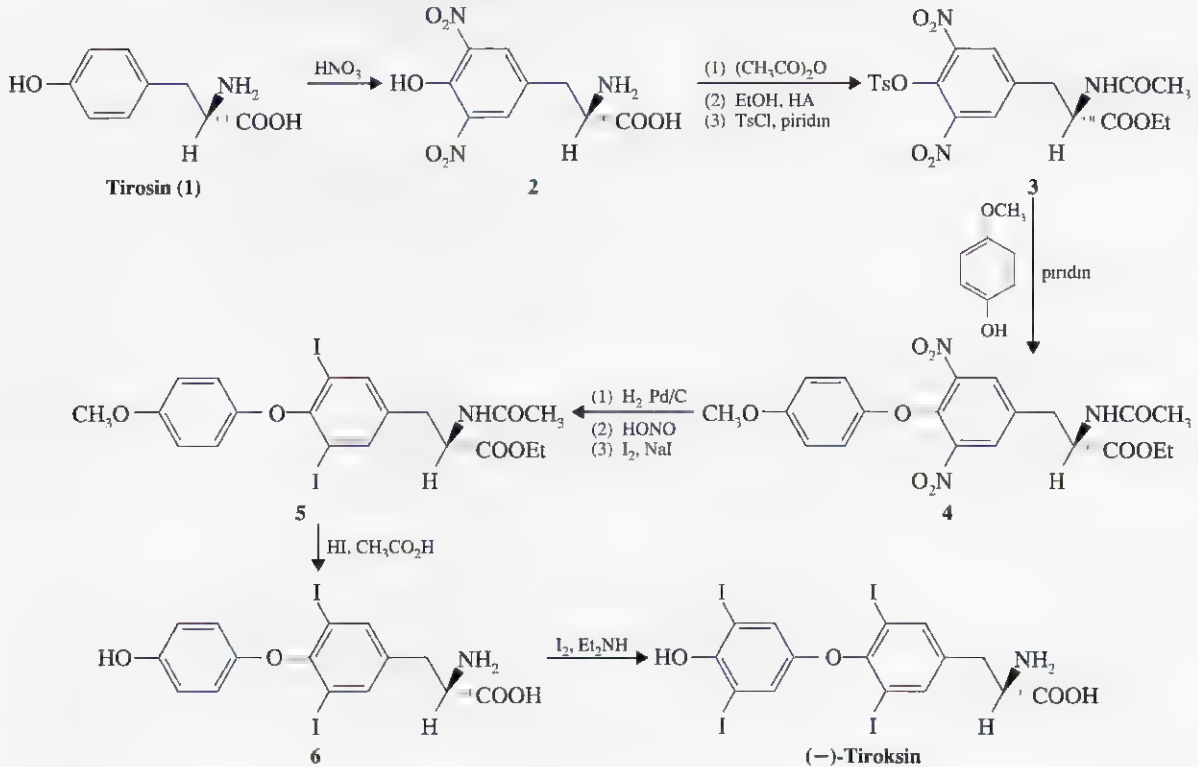
(b) Yukarıdaki tepkime için bir mekanizma öneriniz. [1,3,5-Benzentriol, basit fenollerin aksine daha çok keto tautomerik yapısında bulunmayı yeğler.]



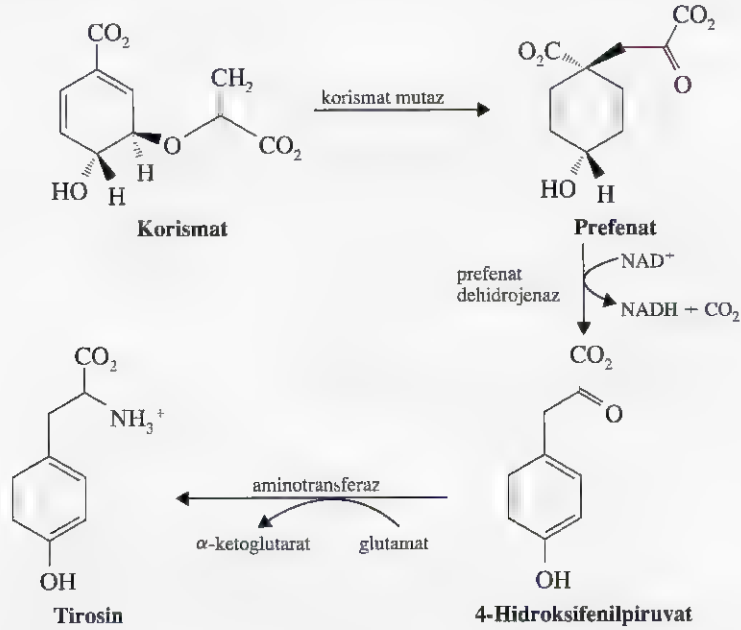
ÖĞRENME GRUBU PROBLEMLERİ

1. Tiroksin, tiroid bezi tarafından salgılanan ve metabolik etkinlikleri düzenleyen bir hormondur. Daha önceki Öğrenme Grubu Problemlerinde (Bölüm 15) tiroksinin kimyasal sentezini içeren tepkimeleri ele almıştık. Aşağıda ise optikçe saf tiroksinin tirosin amino asidinden sentezi verilmiştir (ayrıca aşağıdaki Problem 2'ye bakınız). Bu sentezin endüstriyel ölçeklerde yararlı olabileceği gösterilmiştir. [Bu şema Fleming, I. *Selected Organic Syntheses*, Wiley: New York, 1973, sayfa 31-33'den uyarlanmıştır.]

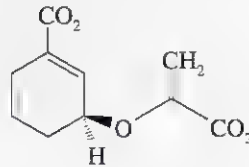
- (a) 1'den 2'ye 1'in 2'ye dönüştürülmesindeki tepkimenin tipi nedir? Bu dönüşümün ayrıntılı mekanizmasını yazınız. 2'deki nitro grupları nasıl ortaya çıkmıştır?
- (b) 2'den 3'e (i) 2'nin 3'e dönüşmesindeki 1. basamağın ayrıntılı mekanizmasını yazınız.
(ii) 2'nin 3'e dönüşmesindeki 2. basamağın ayrıntılı mekanizmasını yazınız.
(iii) 2'nin 3'e dönüşmesindeki 3. basamağın ayrıntılı mekanizmasını yazınız.
- (c) 3'ten 4'e (i) 3'ün 4'e dönüşmesinde ne tip bir tepkime mekanizması izlenir?
(ii) 3'ten 4'e geçiş tepkimesinin ayrıntılı mekanizmasını yazınız. Tepkimenin içerdiği ara ürün nedir?
- (d) 5'ten 6'ya 5'teki metoksi grubunun 6'da fenol hidroksiline dönüşmesinin ayrıntılı mekanizmasını yazınız.



2. Tirosin fenolik yan zincir taşıyan bir amino asittir. Tirosinin bitki ve mikroplardaki biyosentezi, korismatın prefenata enzimatik dönüşümünü içerir (aşağıya bakınız). Prefenat daha ileri tepkimeler üzerinden tirosin verir. Bu basamaklar aşağıda görülmektedir.



- (a) Korismatın prefenata korismat mutaz ile enzimatik dönüşümü hakkında önemli araştırmalar ve tartışmalar bulunmaktadır. Yukarıda enzim katalizli mekanizmaya tam uymamakla birlikte, bu bölümde öğrendiğimiz hangi laboratuvar tepkimesi, korismatın prefenata biyokimyasal dönüşümüne karşılık gelir? Korismatın prefenata dönüştüğü böyle bir tepkimede elektronların hareketlerini göstermek için oklar kullanınız.
- (b) Yukarıda önerdiğiniz tepkime tipi laboratuvar sentezine uygulandığında, tepkime genellikle uyumlu sandalye konformasyonu geçiş durumu üzerinden yürür. Sandalyenin beş atomu karbon, biri oksijendir. Hem çıkış maddesinde, hem de üründe sandalyenin bir bağı kaybolmuştur. Fakat bağların yeniden düzenlenmesi aşamasında, elektron yoğunluğunun sandalye atomları boyunca akışı kabaca uyumludur. Aşağıdaki çıkış maddesini ele alarak, ürünün yapısını ve bu tip tepkimelerde görülen sandalye konformasyonu geçiş durumunu yazınız.

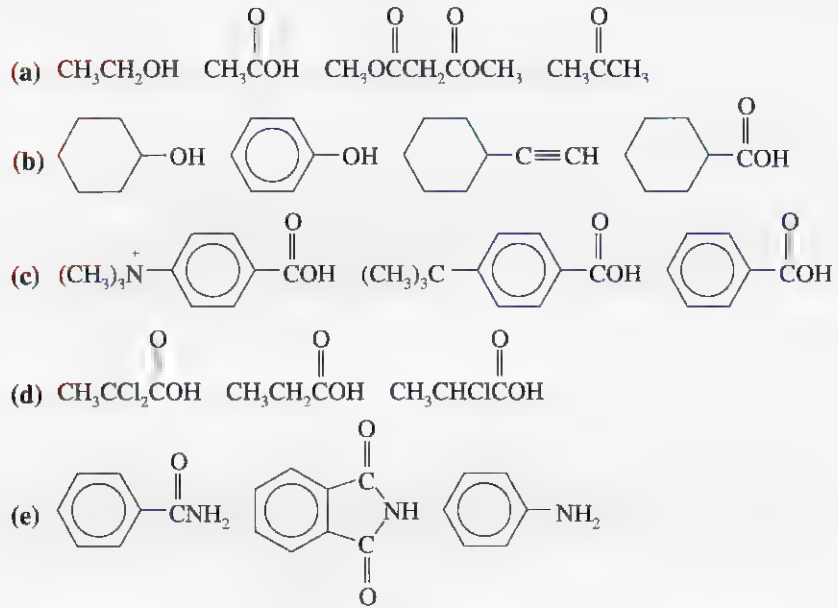


- (c) NAD^+ 'nın nikotinamit halkasının yapısını yazınız ve NAD^+ 'ya hidrür aktarılması ile prefenatın 4-hidroksifenilpiruvata dekarboksilasyonunu gösteren mekanizmayı oklar çizerek gösteriniz (bu, prefenat dehidrojenaz mekanizmasının içerdiği bir işlem tipidir).
- (d) Glutamat (glutarik asit) ve α -ketoglutaratın yapılarını bulunuz ve 4-hidroksifenilpiruvatın tirosine dönüşümündeki transaminasyon işlemini göz önüne alınız. Bu

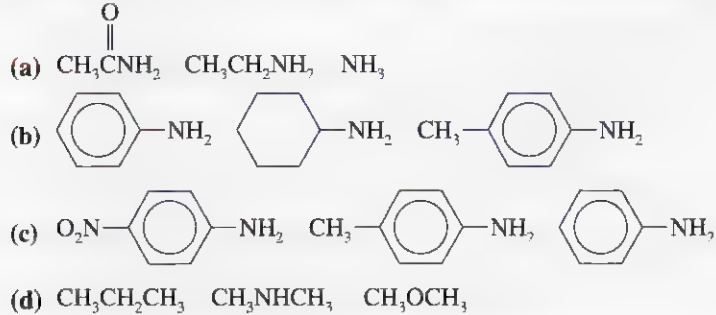
transaminasyonda amino grubu kaynağını belirtiniz. (Yani amino grubu “vericisi” hangisidir?). Amino grubunun vericisinden aktarılmasından sonra hangi fonksiyonel grup kalır? Bu trans aminasyon için bir mekanizma öneriniz? Önerdiğiniz mekanizmanın muhtemelen çeşitli imin ara ürünlerinin oluşumunu ve hidrolizini kapsayacağına dikkat ediniz. Benzer tepkimeleri; Altbölüm 16.8’de öğrenmiştik.

İkinci Karma Problem Takımı

1. Aşağıdaki serilerin her birindeki bileşikleri artan asitliklerine göre sıralayınız.



2. Aşağıdaki serilerin her birindeki bileşikleri artan bazlıklarına göre sıralayınız.



3. Aşağıdaki her bir bileşiği, 1-bütanolden çıkarak ve gerekli diğer reaktifleri kullanarak sentezleyiniz. Bu problemin önceki kısımlarında yaptığınız basamakları tekrarlamana gerek yoktur.

- | | | |
|------------------|-------------------|---------------------|
| (a) Bütıl bromür | (c) Pentilamin | (e) Pentanoik asit |
| (b) Bütılamin | (d) Bütanoik asit | (f) Bütanoil klorür |

(g) Bütanamit

(i) Propilamin

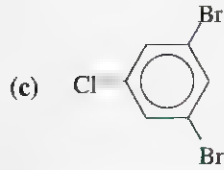
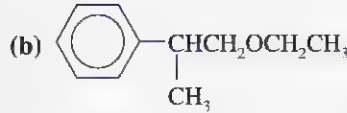
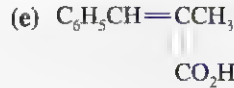
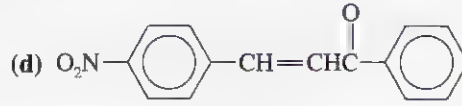
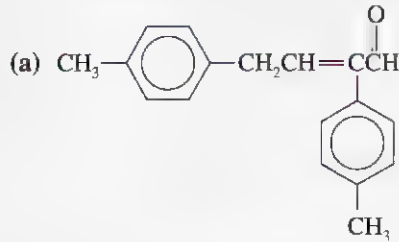
(k) Bütanoik anhidrit

(h) Bütil bütanoasit

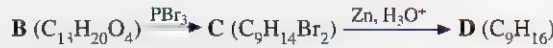
(j) Bütilbenzen

(l) Heksanok asit

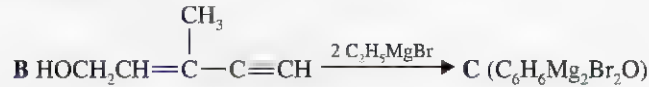
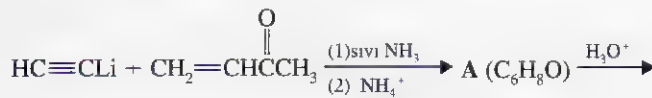
4. Aşağıdaki bileşiklerin her birini benzen, toluen ya da anilinden çıkararak ve diğer gerekli reaktifleri kullanarak sentezleyiniz.



5. A-D bileşiklerinin stereokimyasal yapılarını yazınız.



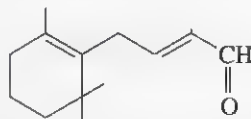
6. A vitamininin (Altbölüm 17.5B) endüstriyel sentezinde anahtar ara ürün olan Grignard bileşiği aşağıdaki yolla sentezlenebilir.



(a) A ve C bileşiklerinin yapıları nedir?

(b) A'nın B'ye asit katalizli çevrilmesi çok kolay meydana gelir. Bu olayın gerçekleşmesindeki iki etken nedir?

7. Vitamin A'nın (bir asetat olarak) endüstriyel sentezinde sonraki basamaklar aşağıdaki gibidir. Problem 6'da elde edilen Grignard bileşiği aşağıda gösterilen aldehit ile tepkimeye sokulur.

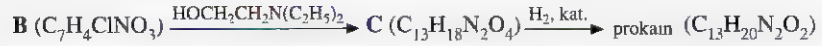
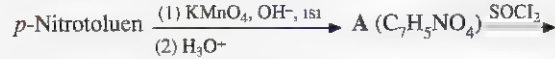


Bu basamaktan, asitlendirdikten sonra bir diol, D, elde edilir. D'nin üçlü bağının Ni₂B (P-2) katalizörü kullanılarak yapılan seçimli hidrojenlenmesi E'yi (C₂₀H₃₂O₂)

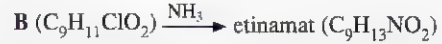
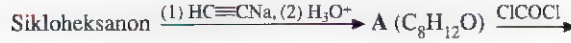
verir. E'nin bir mol asetik anhidrit ile etkileştirilmesi bir monoasetat (F) oluşturur ve F'den su çıkarılması vitamin A asetat verir. D-F'nin yapıları nasıldır?

8. Asetonun hidrojen klorür varlığında aşırı fenol ile ısıtılması "bis fenol A" denilen bir bileşiğin endüstride üretiminin temelini oluşturur. (Bisfenol A epoksi reçinelerin ve Leksan adı verilen polimerin üretiminde kullanılır.) Bisfenol A'nın formülü $C_{15}H_{16}O_2$ 'dir. Sentezi sırasında meydana gelen tepkimeler DDT'nin sentezindeki gibi benzer (bkz. Özel Konu H). Bu tepkimeleri yazınız ve bisfenol A'nın yapısını belirtiniz.

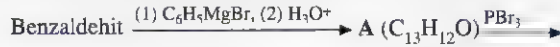
9. Lokal anestetik olan *prokain*'in sentezi aşağıda verilmiştir. Prokainin ve A-C ara ürünlerinin yapılarını yazınız.



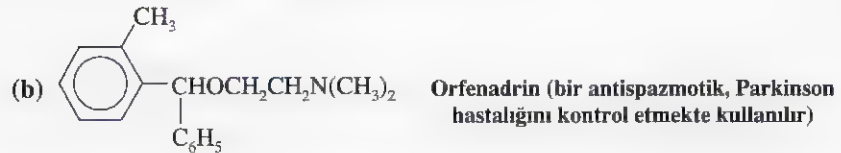
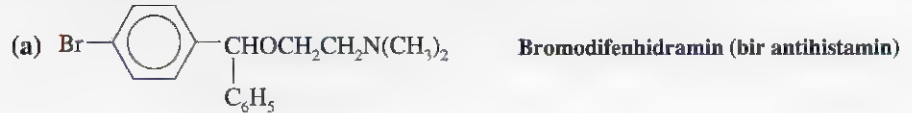
10. Bir yatıştırıcı-uyku verici olan *etinamat* aşağıdaki gibi sentezlenebilir. Etinamatın ve A ve B ara ürünlerinin yapılarını yazınız.



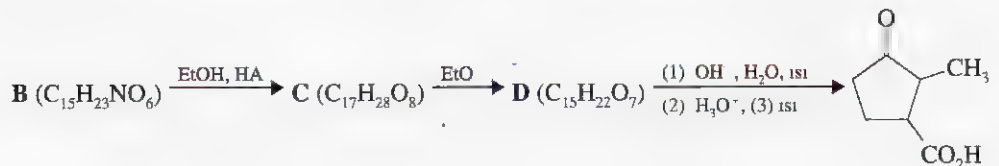
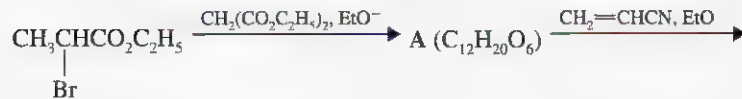
11. Antihistaminlerin ilk örneği olan *difenhidramin* (Benadril de denir) aşağıdaki tepkime dizisiyle sentezlenebilir. (a) Difenhidraminin ve A ve B ara ürünlerinin yapılarını yazınız. (b) Sentezin son basamağı için uygun bir mekanizma öneriniz.



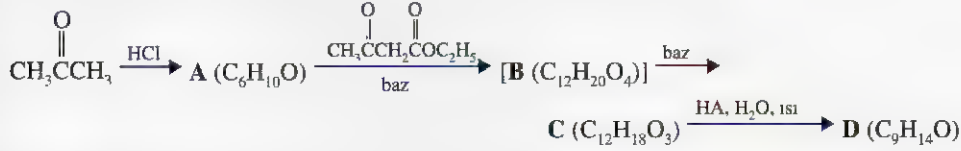
12. Aşağıdaki ilaçları sentezlemek için yukarıda verilen problemdeki sentezi ne gibi değişikliklere uğrattırsınız?



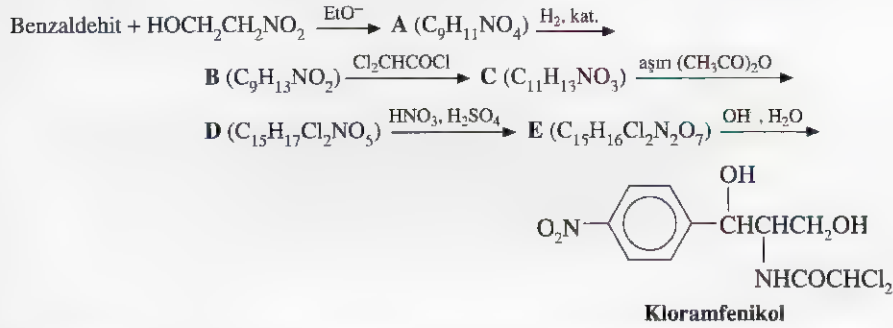
13. Burada 2-metil-3-oksosiklopentankarboksilik asitin sentezi verilmiştir. Her bir ara ürünün yapısını belirtiniz.



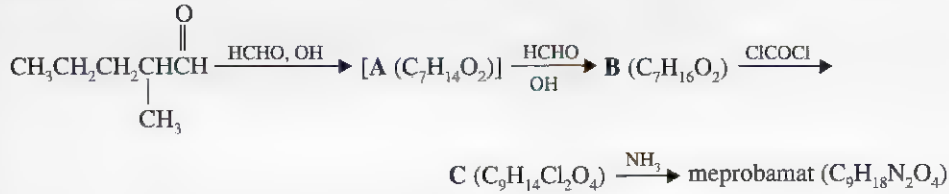
14. A–D bileşiklerinin yapılarını yazınız. D bileşiği 1720 cm^{-1} yakınında şiddetli bir İR soğutma bandı verir ve karbon tetraklorürdeki brom çözeltisi ile radikal içermeyen bir mekanizma üzerinden tepkimeye girer.



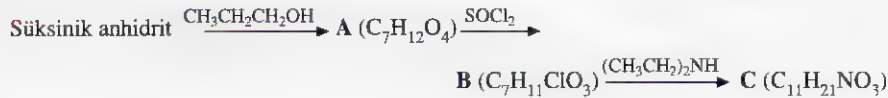
15. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan *kloramfenikol*'ün bir sentezi aşağıda verilmiştir. Son basamaktaki hidroliz, amit grubu yanında ester bağına seçimli olarak hidrolizler. A–E ara ürünlerinin yapıları nedir.



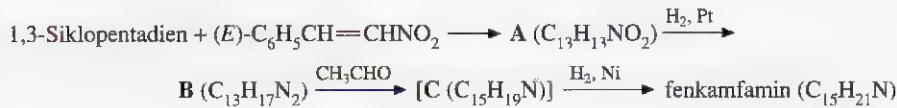
16. Sakinleştirici bir ilaç olan *meprobamat* (Equanil ya da Miltown) 2-metilpentanal'den aşağıdaki gibi sentezlenir. Meprobamat ve A–C ara ürünlerinin yapılarını yazınız.



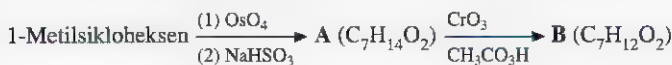
17. A–C nin yapıları nedir? C bileşiğinden bir böcek kovucu olarak yararlanılır.



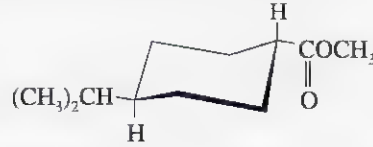
18. Fenkamfamin olarak adlandırılan bir merkezi sinir sistemi uyarıcısının sentezi aşağıda verilmiştir. Her bir ara ürünün ve fenkamfaminin yapı formülünü yazınız.



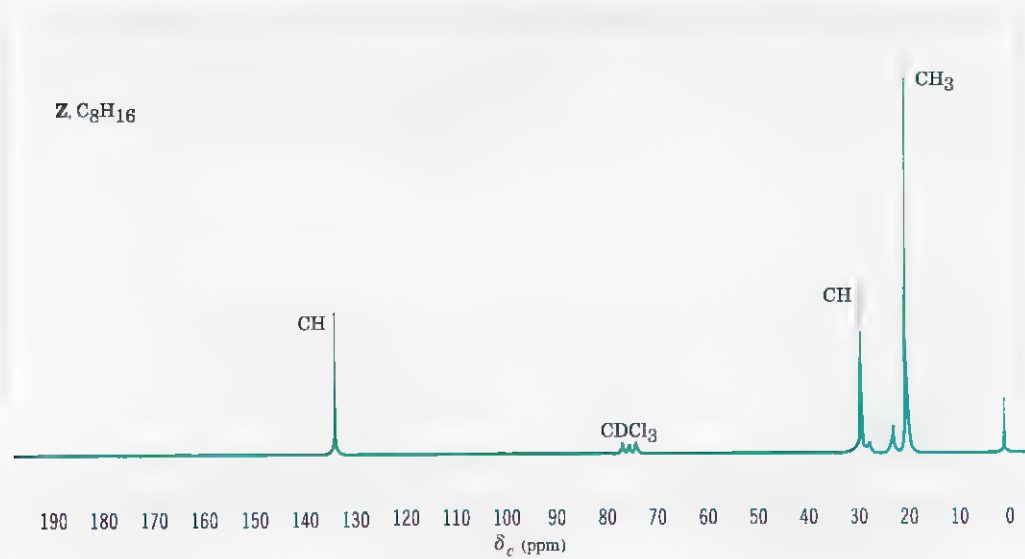
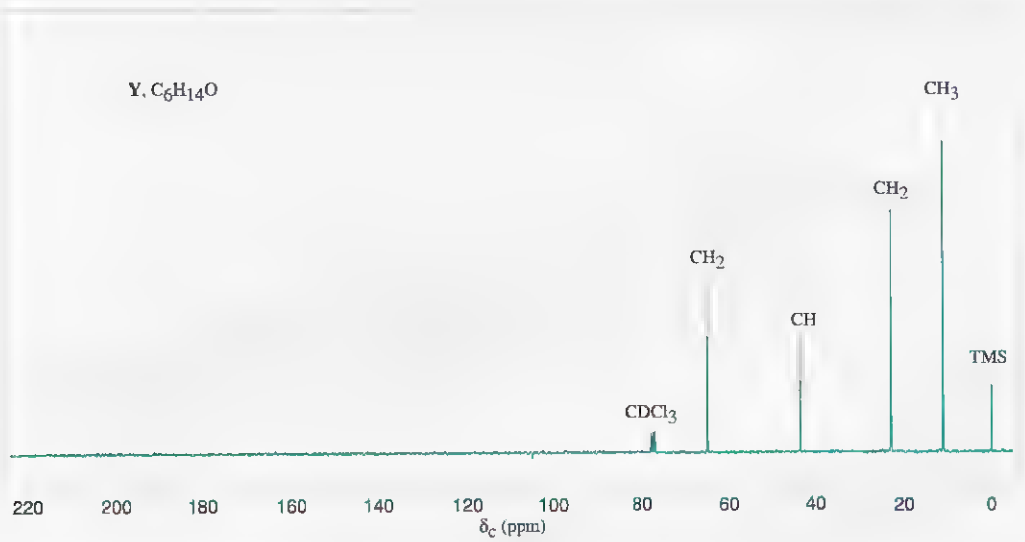
19. A ve B bileşikleri nedir? B bileşiği $1650\text{--}1730\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde şiddetli, $3200\text{--}3550\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde ise geniş ve şiddetli İR soğurma bandlarına sahiptir.



20. *trans*-4-İzopropilsikloheksankarboksilatın (yapısı aşağıda verilmiştir) bir stereose-
çimli sentezini fenolden çıkararak gerçekleştiriniz.



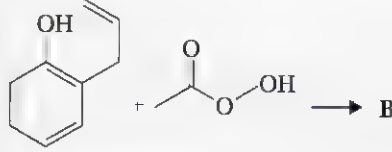
21. **Y** ($C_6H_{14}O$) bileşiği başlıca 3334, (geniş), 2963, 1463, 1381 ve 1053 cm^{-1} de be-
lirgin İR soğurma bandları vermektedir. **Y** nin geniş band proton-eşleşmesiz ^{13}C
NMR spektrumu Şekil 1'de görülmektedir. **Y** için bir yapı öneriniz.



Şekil 1 **Y** (Problem 21) ve **Z** (Problem 22) bileşiklerinin geniş band proton-eşleşmesiz ^{13}C
NMR spektrumları. DEPT ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen bilgiler de ayrıca pikle-
rin üzerinde verilmiştir.

22. **Z** (C_8H_{16}) bileşiği bir stereoizomer çiftinin daha kararlı olan üyesidir ve karbon tetraklorürdeki brom çözeltisi ile bir iyonik mekanizmaya göre tepkimeye giren. **Z**'nin ozonlanması tek bir ürün verir. **Z**'nin geniş band proton-eşleşmemiş ^{13}C NMR spektrumu Şekil 1'de verilmiştir. **Z** için bir yapı öneriniz.

23. Aşağıdaki perasetik asit içeren tepkimeyi gözönüne alınız:



B ürünün spektral verileri aşağıdadır:

MS (m/z): 150 (M^+), 132

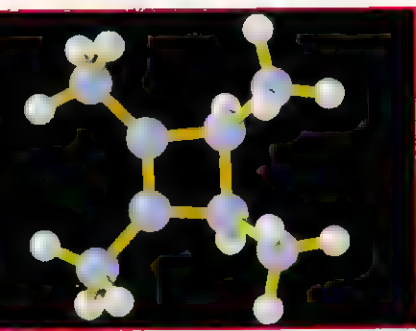
İR (cm^{-1}): 3400 (geniş), 750 (690–710 aralığında soğurma yok)

1H NMR (δ): 6,7–7,0 (ç, 4H); 4,2 (ç, 1H); 3,9 (i, 2H); 2,9 (i, 2H), 1,8 (1H; D_2O ile etkileştirildikten sonra kaybolur)

^{13}C NMR (δ): 159 (C), 129 (CH), 126 (CH), 124 (C), 120 (CH), 114 (CH), 78 (CH), 70 (CH_2) ve 35 (CH_2)

(a) **B**'nin yapısı nedir?

(b) **B**'nin oluşumu için bir mekanizma öneriniz.



cis-Tetrametilsiklobüten

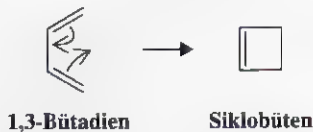
Elektrosiklik ve Siklokatılma Tepkimeleri

G.1 GİRİŞ

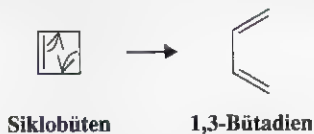
Kimyacılar, tepkimenin baştan sona yürüyüşünün, moleküler orbitallerin belirli simetri özellikleri tarafından kontrol edildiği bir çok tepkimenin olduğunu bulmuşlardır. Bu tepkimeler halkalı geçiş halleri üzerinden yürüdüklerinden bunlara çoğunlukla *perisiklik tepkimeler* denir. Daha önceki konularda moleküler orbital teorisini gördük ve bu teorinin özellikle konjuge polienlere (dienler, trienler, vb.) nasıl uygulandıklarını öğrendik. Artık burada, perisiklik tepkimelerin ilginç yönlerinin bazılarını inceleme aşamasındayız. İki temel türü, *elektrosiklik tepkimeler* ve *siklokatılma tepkimelerini*, ayrıntılarıyla inceleyeceğiz.

G.2 ELEKTROSİKLIK TEPKİMELER

Bir çok tepkime, burada gösterilene benzer şekilde, bir konjuge polieni bir halkalı bileşiğe dönüştürür.



Diğer bir çok tepkimede ise halkalı bir bileşiğin halkası açılır ve konjuge polien oluşur.



Her iki tepkime türüne de *elektrosiklik tepkimeler* adı verilir.

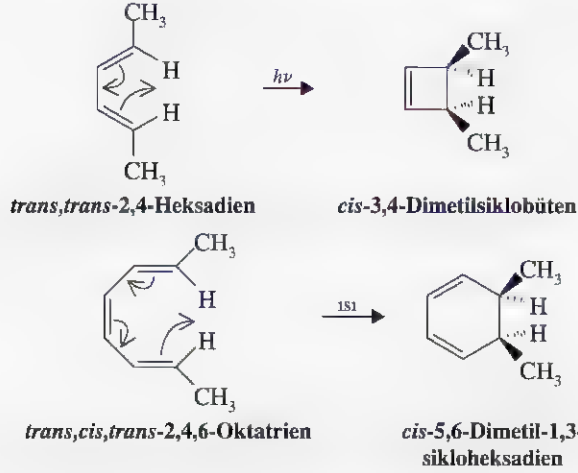
Elektrosiklik tepkimelerde σ ve π bağları birbirlerine dönüşürler. Birinci örneğimizde 1,3-bütadienin bir π bağı, siklobütende bir σ bağına dönüşmüştür. İkinci örneğimizde ise, tersi olmakta, yani siklobütenin bir σ bağı, 1,3-bütadiende bir π bağına dönüşmektedir.

Elektrosiklik tepkimelerin kendine özgü bazı özellikleri vardır:

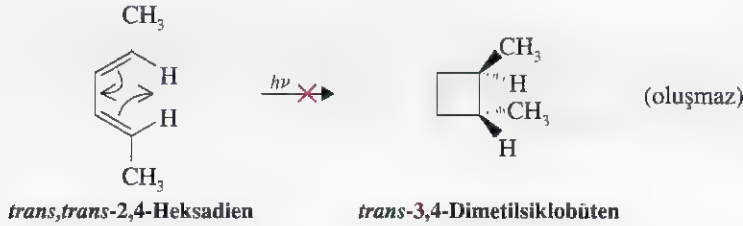
1. Başlama için yalnızca ısı ya da ışık gereklidir.
2. Mekanizmaları radikal ya da iyonik ara ürünleri içermezler.

3. Bağlar, *halkalı bir geçiş hali içeren uyumlu tek bir basamakta kırılır ve oluşurlar.*
4. Bu tepkimeler *oldukça stereoözüdür.*

Aşağıdaki örnekler elektrosiklik tepkimelerin bu son özelliğini göstermektedir.



Bu örneklerin her birinde, çıkış maddesinin tek bir stereoizomeri, ürünün tek bir stereoizomeri vermektedir. Örneğin, *trans,trans*-3,4-heksadienin uyumlu fotokimyasal halkalaşması yalnızca *cis*-3,4-dimetilsiklobüten verir, *trans*-3,4-dimetilsiklobüten vermez.



Diğer iki uyumlu tepkime de aynı stereoözülikle karakterize edilir.

Burada inceleyeceğimiz elektrosiklik tepkimeler ve sonraki altbölümde göreceğimiz siklokatalma tepkimeleri 1960'a kadar kimyacılar tarafından çok az anlaşılmıştır. 1960'tan sonraki yıllarda bir çok bilim adamı, özellikle Japonya'dan K. Fukui, İngiltere'den H. C. Longuet-Higgins ve A.B.D'den R. B. Woodward ve R. Hoffmann bu tepkimelerin nasıl meydana geldiklerini ve neden oldukça stereoözü olduklarını anlamamıza yarayan temelleri oluşturmuşlardır.*

Bütün bu bilim adamları moleküler orbital kuramından hareket etmişlerdir. 1915'te Woodward ve Hoffman geliştirdikleri teoriyi bir kurallar dizisi haline getirmişler, böylece yalnızca bilinen tepkimelerin anlaşılmasını sağlamakla kalmayıp henüz yapılmamış bir çok tepkimenin de doğru olarak tasarlanmasını sağlamışlardır.

* Hoffman ve Fukui bu çalışmalarından dolayı 1981'de Nobel Ödülü almışlardır.

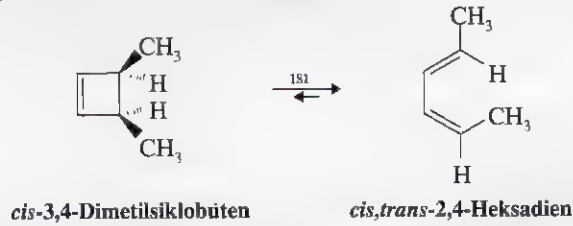
Woodward-Hoffmann kuralları yalnızca uyumlu tepkimeler içindir. Uyumlu tepkimeler bağ kırılması ve bağ oluşmasının eşzamanlı olduğu ve bu yüzden hiç bir ara ürünün meydana gelmediği tepkimelerdir. Woodward-Hoffmann kuralları şu hipoteze dayanır: *Uyumlu tepkimelerde, tepkimeye girenin moleküler orbitalleri ürünün moleküler orbitallerine kesintisiz olarak dönüşür.* Bununla birlikte, moleküler orbitallerin bu dönüşümü gelişigüzel değildir. Moleküler orbitaller simetri özelliklerine sahiptirler. Bu nedenle, reaktantların moleküler orbitallerinin ürünün belirli moleküler orbitallerine dönüşebilmesi için bazı sınırlamalar vardır.

Woodward ve Hoffmann'a göre bir tepkimenin izleyeceği yollardan bazılarının *simetri izinli* diğerlerinin ise *simetri yasaklı* olduğu söylenir. Belirli bir yolun simetri yasaklı olması, tepkimenin olmayacağı anlamına gelmez. Simetri yasaklı olmasının anlamı, basitçe, bir tepkime simetri yasaklı bir yol üzerinden meydana geliyorsa, uyumlu tepkimenin çok yüksek serbest aktifleşme enerjisine sahip olduğudur. Böyle tepkimeler muhtemelen farklı bir yol izleyecektir: simetri izinli başka bir yol üzerinden ya da uyumlu olmayan bir yol üzerinden gerçekleşecektir.

Elektrosiklik tepkimelerin Woodward-Hoffmann kuralları kullanılarak yapılan tam bir analizi, tepkimeye giren maddelerin ve çıkan ürünlerin moleküler orbitallerinin hepsinin simetri özelliklerinin ilişkilendirilmesini gerektirir. Böyle bir analiz bizim buradaki amacımız dışındadır. Biz burada, canlandırılması kolay ve aynı zamanda pek çok durumda doğru olan basitleştirilmiş bir yaklaşımı ele alacağız. Elektrosiklik tepkimeler için olan bu basitleştirilmiş yaklaşımda dikkatimizi yalnızca *konjuge polienin en yüksek dolu moleküler orbitaline (HOMO)* odaklayacağız. Bu yaklaşım Fukui tarafından geliştirilen *sınır orbital yöntemi* denen bir yöntemeye dayanır.

G.2A 4n π -Elektron Sistemlerinin Elektrosiklik Tepkimeleri

Bu kısma, aşağıda gösterilen *cis*-3,4-dimetilsiklobüten ve *cis,trans*-2,4-heksadien bir-birine ısısal dönüşümünün bir analizi ile başlayalım.

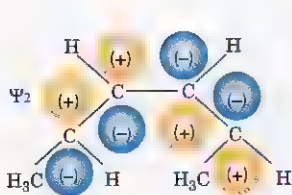


Elektrosiklik tepkimeler tersinirdir, ileri tepkime için olan yol ile geri tepkime için olan yol aynıdır. Bu örnekte, *cis,trans*-2,4-heksadien \rightarrow *cis*-3,4-dimetilsiklobüten *halkalaşma* tepkimesini izlersek orbitallere ne olduğunu kolayca görebiliriz.

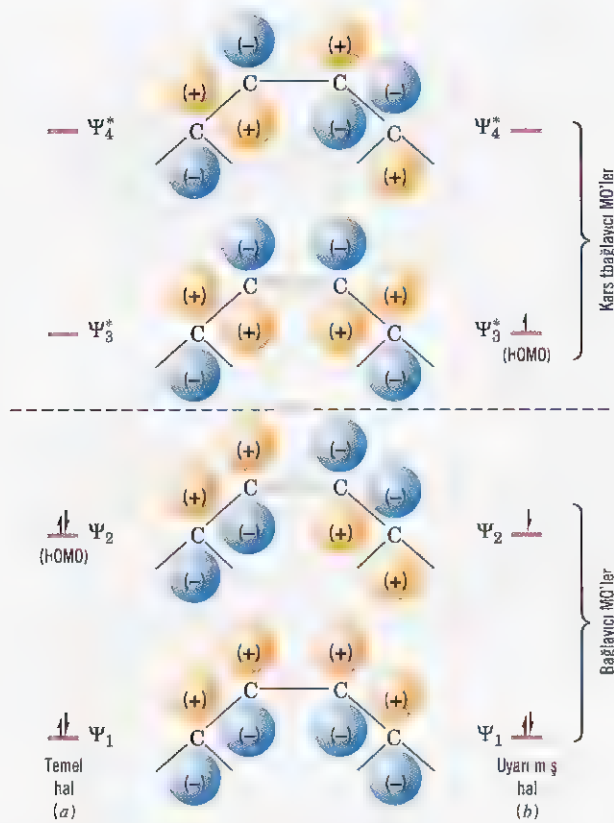
Bu halkalaşmada heksadienin bir π bağı, siklobütenin bir σ bağına dönüşür. Acaba bu π bağı hangisidir? Bu dönüşüm nasıl olmuştur?

2,4-Heksadienin π moleküler orbitallerini inceleyerek başlayalım; özellikle, *temel halin HOMO'suna* (Şekil G.1a) bakalım.

İncelemekte olduğumuz *cis,trans*-2,4-heksadien \rightleftharpoons *cis*-3,4-dimetilsiklobüten halkalaşması yalnızca 181 ister. Bu yüzden, bu tepkimede, ısı soğurulmasını gerektiren heksadienin uyarılmış haline gerek olmadığı sonucuna varırız. Dikkatimizi ψ_2 —temel halin HOMO'su—üzerinde toplarsak, C2 ve C5'teki p orbitallerinin, siklobütendeki σ bağına nasıl dönüştüğünü görebiliriz.

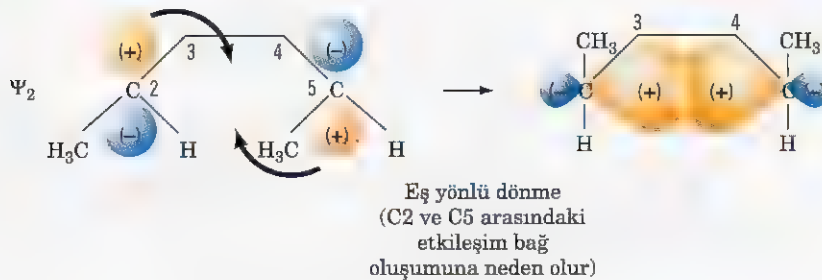


Temel halin en yüksek dolu moleküler orbitali (HOMO)



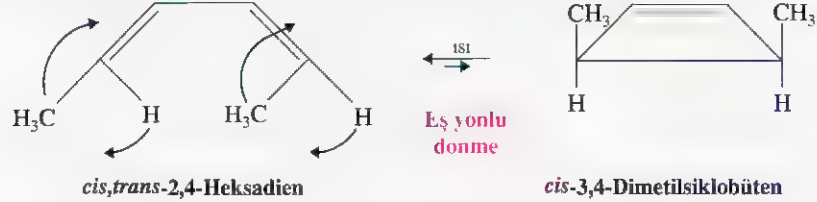
Şekil G.1 2,4-Heksadienin π molekül orbitalleri. (a) Temel halin elektron dağılımı. (b) Birinci uyarılmış halin elektron dağılımı. (Birinci uyarılmış hal, molekül uygun dalga boyunda bir ışık fotonu soğurduğunda oluşur.) 2,4-Heksadienin orbitallerinin Şekil 13.5'te verilen 1,3-bütadieninkilerine bezediğine dikkat ediniz.

C2 ve C5 arasındaki σ bağı p orbitallerinin aynı yönde dönmesiyle (örnekte, her ikisi de saat yönünde ya da saat yönünün tersi yönde; her iki dönme de aynı sonucu verir) oluşur. İki p orbitalinin aynı yönde dönmesini tanımlamak için eş yönlü dönme (konrotatori) terimi kullanılır.

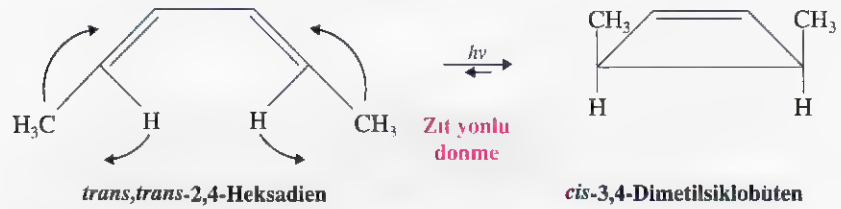


Aynı yönde dönme p -orbitallerinin aynı faz işaretli loblarını örtüşmeye uygun hale getirir. Aynı zamanda, iki metil grubu da halkanın aynı tarafına, yani *cis* konfigürasyonuna gelir.*

Metil gruplarının eş yönlü dönmesinden beklediğimiz ürün ile doğru yapılan deneylerden elde edilen ürün uyuşmaktadır: *Isısal tepkime*, *cis*-3,4-dimetilsiklobüten ve *cis*, *trans*-2,4-heksadienin birbirine dönüşümünü gerçekleştirir.

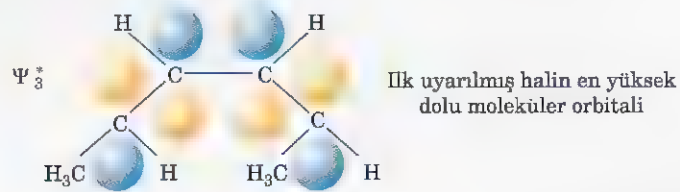


Şimdi bir başka 2,4-heksadien \rightleftharpoons 3,4-dimetilsiklobüten dönüşümünü, ışık etkisiyle olanını, inceleyebiliriz. Bu tepkime aşağıda görülmektedir.



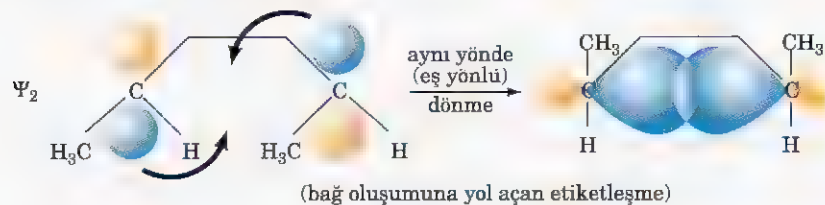
Bu fotokimyasal tepkime, *cis*-3,4-dimetilsiklobüten ile *trans*, *trans*-2,4-heksadieni birbirine dönüştürür. Bu fotokimyasal dönüşüm metil gruplarının zıt yönlerde dönmesiyle, yani metil gruplarının zıt yönlü dönmeleriyle (*disrotatori*) meydana gelir.

Bu fotokimyasal tepkimeyi, 2,4-heksadienin orbitallerini göz önüne alarak da anlayabiliriz. Bu tepkimede—önce ışığın soğurulması gerektiğinden—heksadienin birinci uyarılmış haline bakmalıyız. İlk uyarılmış halde ψ_3^* en yüksek dolu moleküler orbital olduğundan ψ_3^* 'i incelemeliyiz.

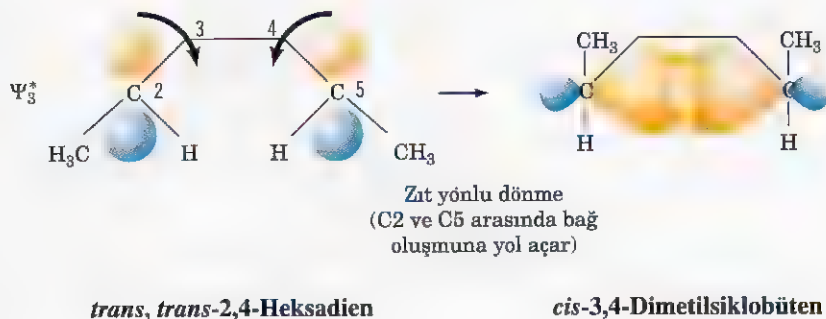


ψ_3^* 'in C2 ve C5'teki orbitalerin zıt yönlü dönmesi aynı işaretli lobları karşı karşıya getirir ve bu karbonlar arasında bağlayıcı sigma moleküler orbitali meydana gelir. Kuş-

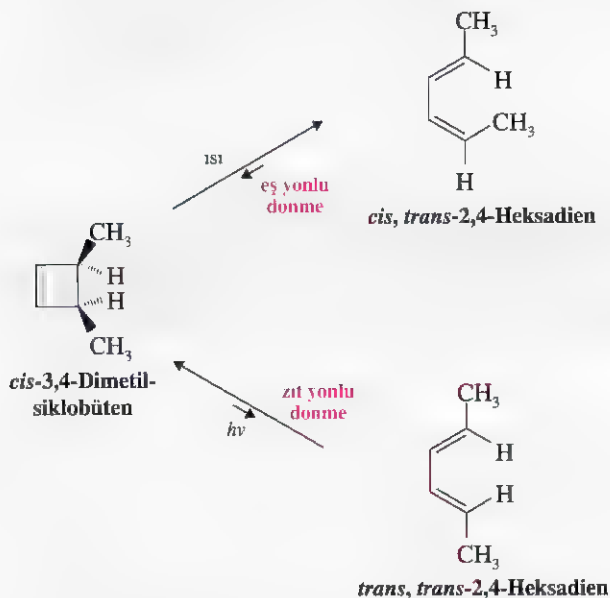
* Eş yönlü dönme zıt tarafa doğru (saat yönünün tersine) olsaydı bile aynı faz işaretli loblar yine örtüşebileceklerdi ve metil grupları yine *cis* olacaktı.



kusuz, orbitallerin zıt yönlü dönmesi metil gruplarını da zıt yönde döndürür. Deneysel sonuçlar da bu söylediklerimizle uyum içindedir. Bu *fotokimyasal tepkime cis-3,4-dimetilsiklobüteni ve trans, trans-2,4-heksadieni birbirine dönüştürür.*



Yukarıda verilen her iki dönüşüm de *cis-3,4-dimetilsiklobüten* verdiği göre, bu iki tepkimeyi aşağıdaki gibi özetleyebiliriz:



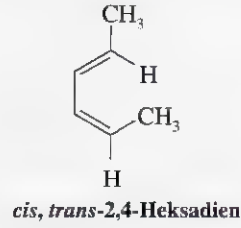
Bu iki tepkimenin tamamen zıt stereokimya ile oluştuğunu görüyoruz. Ayrıca, birbirine dönüşümün stereokimyasının, tepkimenin ısı mı yoksa ışık mı uygulanarak gerçekleştirildiğine bağlı olduğunu da görüyoruz.

Birinci Woodward-Hoffmann kuralı aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

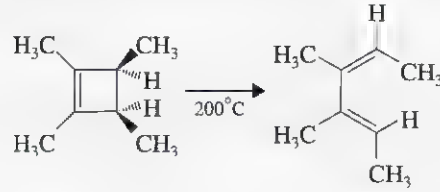
1. $4n$ π elektronu içeren (burada $n = 1, 2, 3, \dots$) ısısal elektrosiklik tepkimeler eş yönlü dönmeyle; fotokimyasal tepkimeler ise zıt yönlü dönmeyle yürür.

Yukarıda incelediğimiz her iki tepkime de $4n$ elektron sistemindedir ve her ikisi de bu kurala uyar. Woodward ve Hoffmann bu kuralı koyduktan sonra başka pek çok $4n$ π elektronlu dönüşümleri incelemiş ve hepsinin de bu kurala uyduğu görülmüştür.

Problem G.1 ➤ *cis, trans*-2,4-Heksadienin uyumlu fotokimyasal halkalaşmasından hangi ürünü beklersiniz?



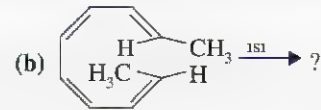
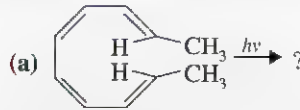
Problem G.2 ➤ (a) Aşağıdaki ısısal elektrosiklik tepkimede hangi orbitallerin işe karıştığını gösteriniz.



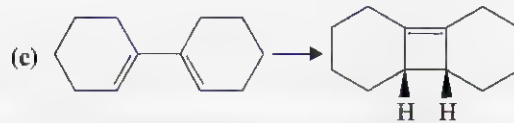
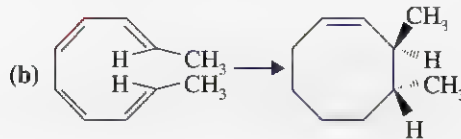
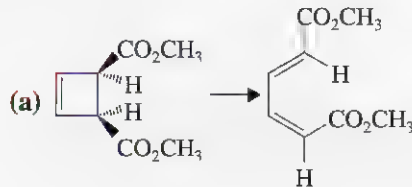
(b) Gruplar aynı yönde mi yoksa zıt yönde mi döner?

Problem G.3 ➤ *trans, trans*-2,4-heksadienin *cis,trans*-2,4-heksadiene stereoözü dönüşümü için bir yöntem önerebilir misiniz?

Problem G.4 ➤ Aşağıdaki 2,4,6,8-dekatetraenler ışık ya da ısı etkisinde halka kapanması ile dime-tilsikloooktatrienleri verirler. Her bir tepkimeden hangi ürünü beklersiniz?



Problem G.5 ➤ Aşağıdaki her bir tepkimenin, (1) eş yönlü dönme ya da zıt yönlü dönme ile mi yürüdüğünü, (2) ışık etkisinde mi, yoksa ısı etkisinde mi meydana geldiğini belirtiniz.



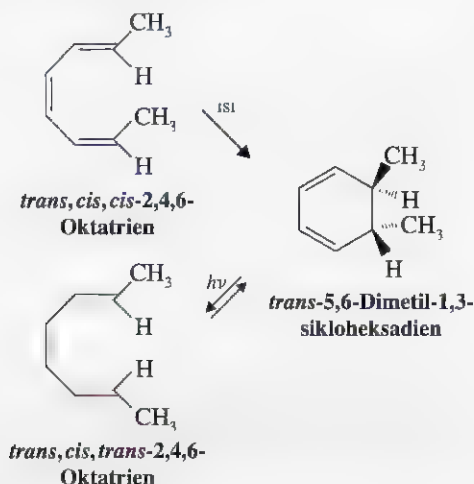
G.2B $(4n + 2)$ π - Elektron Sistemlerinin Elektrosiklik Tepkimeleri

Elektrosiklik tepkimelerle ilgili ikinci Woodward-Hoffmann kuralı aşağıdaki gibi ifade edilir:

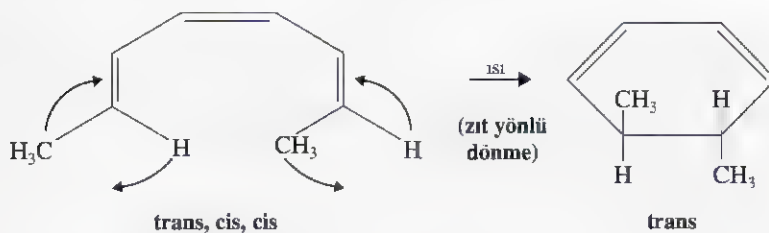
2. $(4n + 2)$ π elektronlu (burada $n = 0, 1, 2, \dots$) ısısal bir elektrosiklik tepkime zıt yönlü dönmeyle, fotokimyasal bir tepkime ise eş yönlü dönmeyle yürür.

Bu kurala göre, $(4n + 2)$ π -elektron sistemlerinin ısısal ve fotokimyasal tepkimelerinin dönme yönleri $4n$ sistemlerin dönme yönlerinin zıttıdır. Her iki sistemi Çizelge G.1'deki gibi özetleyebiliriz.

Aşağıdaki *trans*-5,6-dimetil-1,2-sikloheksadienin ve iki farklı 2,4,6-oktatrienin birbirlerine dönüşümleri, 6 π -elektronlu sistemlerin $(4n + 2)$, burada $n = 1$) ısısal ve fotokimyasal dönüşümlerini göstermektedir.



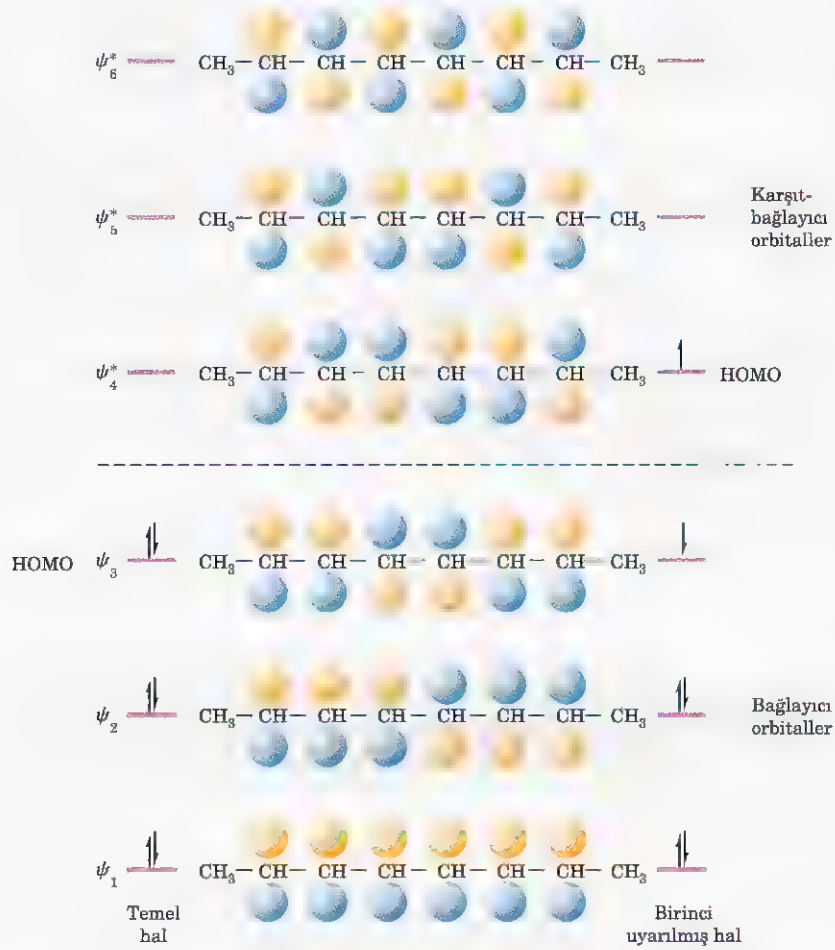
Aşağıdaki ısısal tepkimede metil grupları zıt yönde dönmektedir.



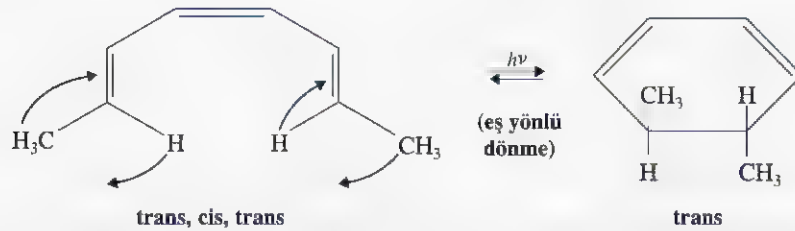
Çizelge G.1 Elektrosiklik Tepkimeler için Woodward-Hoffmann Kuralları

Elektron Sayısı	Hareket	Kural
$4n$	Eş yönlü	Isısal olarak izinli, fotokimyasal olarak yasaklı
$4n$	Zıt yönlü	Fotokimyasal olarak izinli, ısısal olarak yasaklı
$4n + 2$	Zıt yönlü	Isısal olarak izinli, fotokimyasal olarak yasaklı
$4n + 2$	Eş yönlü	Fotokimyasal olarak izinli, ısısal olarak yasaklı

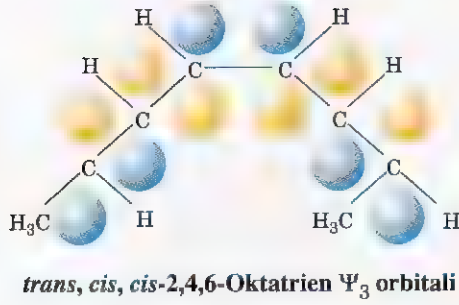
Şekil G.2 2,4,6-Oktatrienin π moleküler orbitalleri. Molekül uygun dalga boyunda ışık soğurduğunda birinci uyarılmış hal oluşur. (Bu moleküler orbitaller, burada tartışma kapsamı dışında olan işlemler kullanılarak elde edilir.)



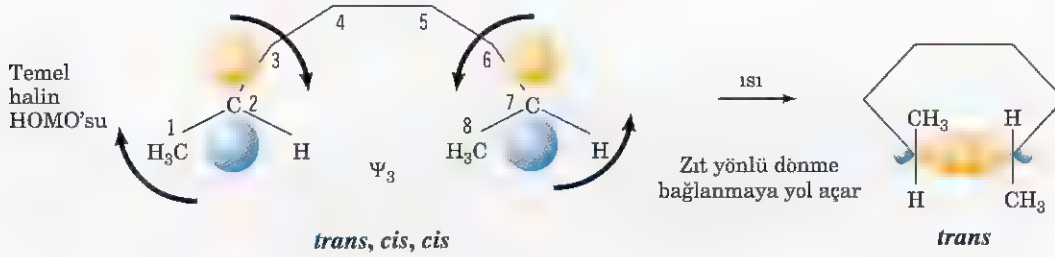
Bu fotokimyasal tepkimede gruplar aynı yönde dönerler.



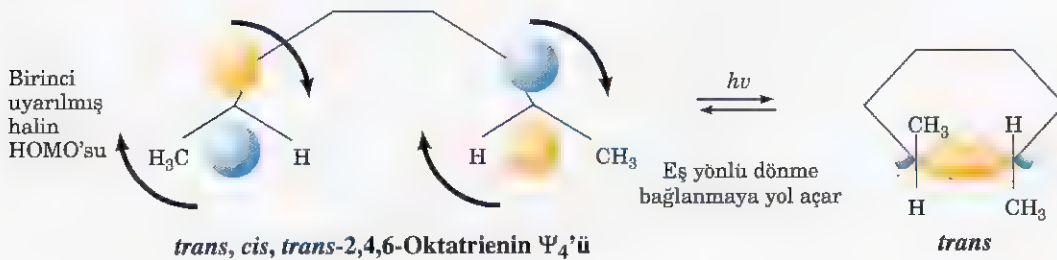
Şekil G.2'deki π moleküler orbitallerini incelersek, bu tepkimelerin nasıl meydana geldiğini anlayabiliriz. Burada dikkatimizi bir kere daha en yüksek dolu moleküler orbitallere çevirmemiz gerekir. 2,4,6-Oktatrienin ısısal tepkimesinde, molekül temel halde tepkimeye girdiğinden en yüksek dolu orbital ψ_3 'tür.



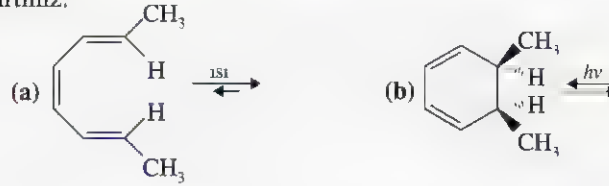
ψ_3 'ün C2 ve C7'deki orbitallerinin zıt yönlü dönmesinin karbonlar arasında bağlayıcı sigma moleküler orbitallerinin oluşmasını sağladığını aşağıdaki şekilden görebiliriz. Bu orbitallerin zıt yönlü dönmesi, kuşkusuz, C2 ve C7'ye bağlı grupların da zıt yönde dönmesini gerektirir. *trans,cis,cis*-2,4,6-oktatrien \rightarrow *trans*-5,6-dimetil-1,2-sikloheksadien ısısal tepkimesinde bu grupların zıt yönde döndüğünü gözleriz.



trans,cis,trans-2,4,6-Oktatrien \rightarrow *trans*-5,6-dimetil-1,3-sikloheksadienin fotokimyasal tepkimesini ele aldığımızda, dikkatimizi ψ_4^* 'a odaklamalıyız. Bu fotokimyasal tepkimede ışık, elektronun ψ_3 'ten ψ_4^* 'a aktarılmasına neden olur ve bu yüzden ψ_4^* HOMO haline gelir. Ayrıca C2 ve C7'deki orbitallerin, ki bunlar σ bağı oluşturacak orbitalerdir, simetrilerini inceleriz. Aşağıda gösterilen dönüşümde, orbitallerin eşyönlü dönmesi aynı işaretli lobların örtüşmesine imkan verir. Böylece, bir fotokimyasal tepkimede gözlediğimiz grupların aynı yönde dönmesinin nedenini anlayabiliriz.

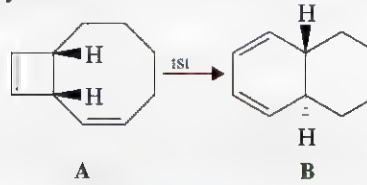


Problem G.6 ➤ Aşağıdaki elektrosiklik tepkimelerin her birinden beklediğiniz ürünün stereokimyasını belirtiniz.



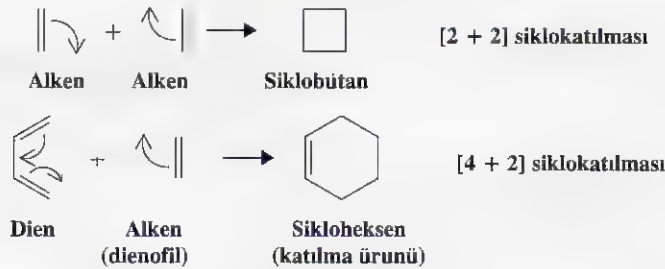
Problem G.7 ➤ *trans*-5,6-Dimetil-1,3-sikloheksadieni *cis*-5,6-dimetil-1,3-sikloheksadiene dönüştürmek için stereoözümlü bir yöntem önerebilir misiniz?

Problem G.8 ➤ A bileşiği ısıtıldığında tepkime karışımından B bileşiği izole edilebilir. Burada ardarda iki elektrosiklik tepkime meydana gelir; birincisi bir 4 π -elektron sistemi, ikinci ise bir 6 π -elektron sistemi içerir. Her iki elektrosiklik tepkimeyi gösteriniz ve ara ürünün yapısını yazınız.



G.3 SIKLOKATILMA TEPKİMELERİ

Alken ve polienlerin, iki molekülün birbirine katılarak halkalı ürünler verdiği pek çok tepkimesi vardır. Bu tepkimelere *siklokatılma* tepkimeleri denir.



Kimyacılar siklokatılma tepkimelerini her bir bileşende işe karışan π elektronlarını sayarak sınıflandırır. İki alkenin bir siklobütan verdiği tepkime [2 + 2] siklokatılma tepkimesi, bir dien ile bir alkenin bir sikloheksen oluşturduğu tepkime [4 + 2] siklokatılma tepkimesi olarak adlandırılır. [4 + 2] siklokatılma, Altbölüm 13.11'de öğrendiğimiz Diels–Alder tepkimesi olduğundan, bize yabancı değildir.

Siklokatılma tepkimeleri, aşağıdaki özellikleri bakımından elektrosiklik tepkimele-re benzerler:

1. Sigma ve pi bağları birbirine dönüşürler.
2. Siklokatılma tepkimeleri, başlama için yalnızca ısı veya ışık gerektirir.
3. Uyumlu siklokatılmaların mekanizmaları radikaller ve iyonik ara ürünler içermez.

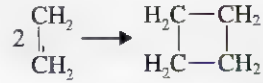
4. Bağlar, halkalı bir geçiş hali içeren uyumlu tek bir basamakta oluşur ve kırılır.
5. Siklokatılma tepkimeleri oldukça stereoözgüdür.

Umabileceğimiz gibi, uyumlu siklokatılma tepkimeleri bir başka önemli yönden de elektrosiklik tepkimelere benzerler: Etkileşen moleküler orbitallerin simetri elemanları, onların stereokimyasını açıklamamıza imkan verir. Etkileşen moleküler orbitallerin simetri elemanları, ayrıca, siklokatılma tepkimeleri hakkında yaptığımız diğer iki gözlemi de açıklamamızı sağlar:

1. Fotokimyasal [2 + 2] siklokatılma tepkimeleri kolayca gerçekleşirken ısısal [2 + 2] siklokatılma tepkimeleri ancak şiddetli koşullarda meydana gelir. Isısal [2 + 2] siklokatılmaları uyumlu bir işlem üzerinden değil radikalik (ya da iyonik) mekanizmalar üzerinden yürürler.
2. Isısal [4 + 2] siklokatılma tepkimeleri kolay, fotokimyasal [4 + 2] siklokatılma tepkimeleri ise zor gerçekleşir.

G.3A [2 + 2] Siklokatılmaları

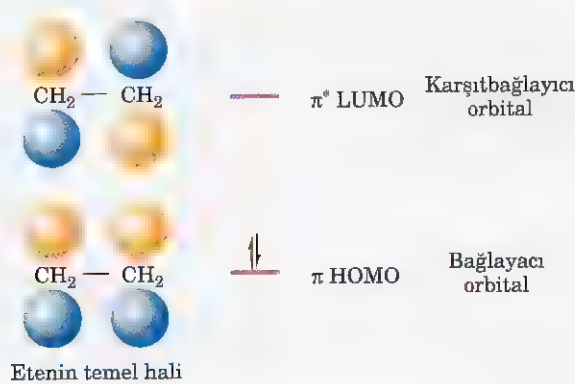
İncelememize, iki eten molekülünün [2 + 2] siklokatılmasının bir siklobütan molekülü verdiği tepkimeyle başlayalım.



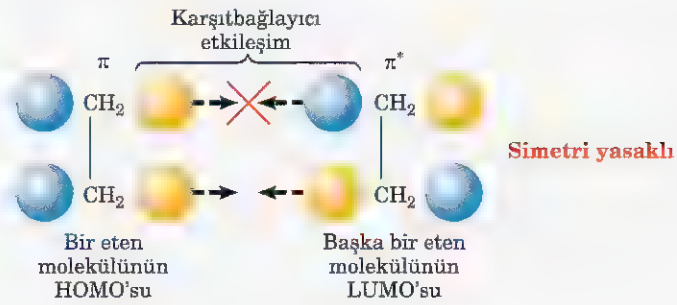
Bu tepkime iki π bağının iki σ bağına dönüştüğünü görmekteyiz. Acaba bu dönüşüm nasıl gerçekleşir? Bu soruyu cevaplamanın bir yolu, tepkimeye girenlerin sınır orbitallerini incelemektir. Sınır orbitalleri, tepkimeye girenlerden birinin HOMO'su, diğerinin LUMO'sudur.

İki eten molekülünün bir siklobütan molekülüne *uyumlu ısısal* dönüşümünün olasılıklarını incelersek sınır orbital etkileşimlerinin nasıl rol oynadıklarını görebiliriz.

Isısal tepkimelerde moleküller temel halde tepkimeye girerler. Etenin temel hal orbital diyagramı aşağıdaki gibidir.

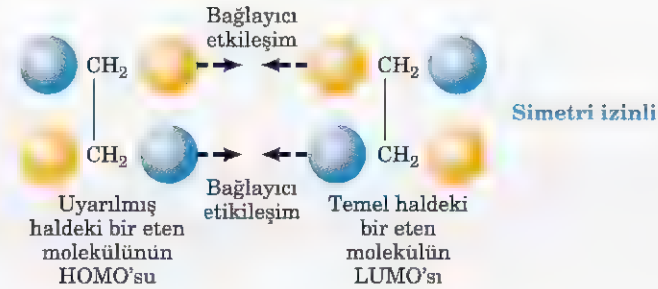


Temel haldeki etenin HOMO'su π orbitalidir. Bu orbital iki elektron içerdiğinden diğer eten molekülünün boş moleküler orbitali ile etkileşir. Temel haldeki etenin LUMO'su, kuşkusuz, π^* 'dir.



Yukarıdaki diyagramda görüldüğü üzere, bir eten molekülünün π orbitali, diğer bir eten molekülünün π^* orbitali ile, her iki karbon arasında da bağ oluşturacak şekilde örtüşmez. Çünkü üstteki karbon atomlarının orbitalleri zıt işaretlidir. Bu tepkimenin *simetri yasaklı* olduğu söylenir. Bunun anlamı nedir? Bunun anlamı, etenin ısısal (veya temel halde) uyumlu siklokatılma veremeyeceğidir. Bu sonuç deneysel olarak da bulunabilir; etenin ısısal siklokatılması, olduğunda, uyumlu değildir ve radikal mekanizmaları üzerinden yürür.

Diğer olasılık—fotokimyasal [2 + 2] siklokatılması—hakkında ne diyebiliriz? Bir eten molekülü uygun dalga boyunda bir ışık fotonu soğursa bir elektronu π^* 'den π 'a atlar. Bu uyarılmış eten molekülünün HOMO'su π^* 'dir. Aşağıdaki diyagram, uyarılmış haldeki bir eten molekülünün HOMO'su ile temel haldeki bir eten molekülünün LUMO'su arasındaki etkileşmeyi göstermektedir.



Burada her iki CH₂ grubu arasında bağlanma mümkündür. Çünkü orbitallerin aynı işaretli lobları karşı karşıya gelmektedir. Ayrıca tam ilişkilendirme diyagramları da fotokimyasal tepkimenin *simetri izinli* olduğunu ve uyumlu bir mekanizma üzerinden kolayca yürümesi gerektiğini göstermektedir. Zaten deneysel olarak gözlediğimiz de budur: Eten: *fotokimyasal* siklokatılma tepkimesini kolayca verir.

Etenin [2 + 2] siklokatılması için verdiğimiz analiz bütün alkenlerin [2 + 2] siklokatılmaları için de yapılabilir. Çünkü bütün alkenlerin de π ve π^* orbitallerinin simetri elemanları eteninkilerle aynıdır.

Problem G.9

➤ Aşağıdaki uyumlu siklokatılma tepkimelerinden hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz? (Stereokimyasal formüllerini de yazınız.)



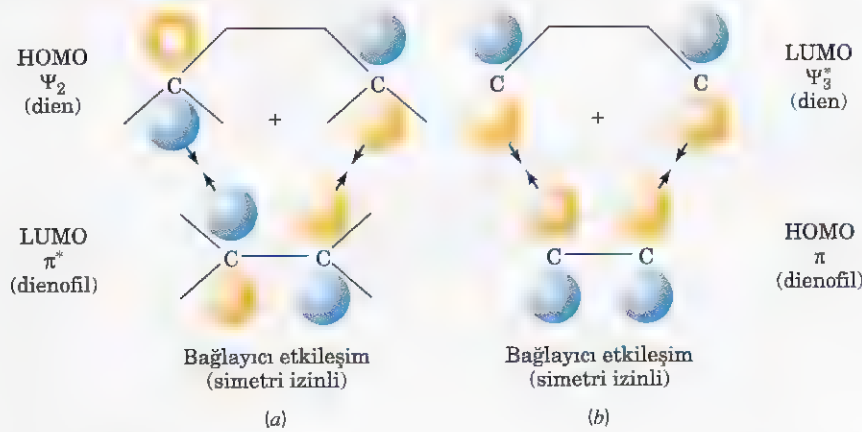
Aşağıdaki tepkimede ne olduğunu gösteriniz.



Problem G.10

G.3B [4 + 2] Siklokatılmaları

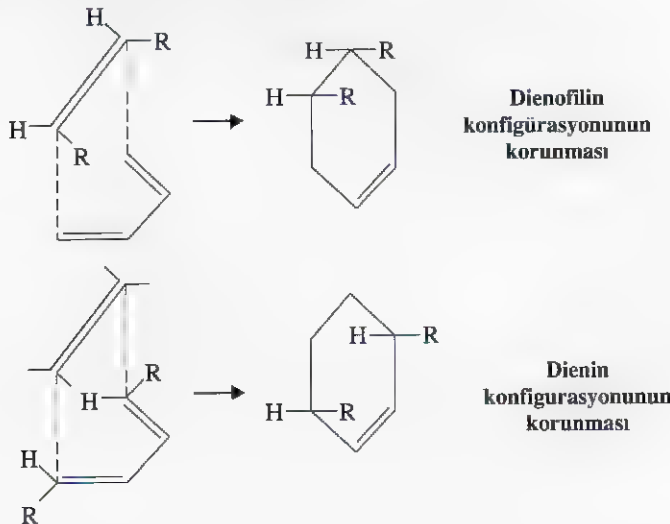
Uyumlu [4 + 2] siklokatılmaları—Diels–Alder tepkimeleri—ısısal tepkimelerdir. Orbital etkileşimlerinin göz önüne alınması bu olayın iyice anlaşılmasına imkan verir. Bunu görmek için, Şekil 6.3'te gösterilen diyagramı ele alalım.



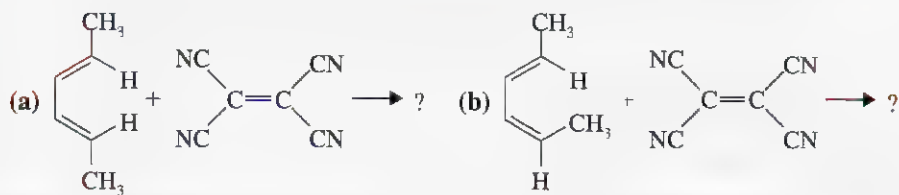
Şekil 6.3 Isısal [4 + 2] siklokatılması için iki simetri izinli etkileşim. (a) Dienin HOMO'su ile dienofilin LUMO'su arasındaki bağlayıcı etkileşim. (b) Dienin LUMO'su ile dienofilin HOMO'su arasındaki bağlayıcı etkileşim.

Şekil G.3'te görülen orbital örtüşmesinin her iki şekli de bağlayıcı etkileşimlere neden olur ve bu ikisinde de tepkimeye girenler temel haldedir. Dienin temel halinde iki elektron ψ_2 'dedir (HOMO'sunda). Şekil G.3a'da görülen örtüşme bu iki elektronun dienofilin LUMO'suna (π^*) kaymasına izin verir. Şekil G.3b'deki örtüşme ise her iki elektronun, dienofilin HOMO'sundan (π) dienin LUMO'suna (ψ_3^*) akmasını sağlar. Bu ısısal tepkimenin simetri izinli olduğu söylenir.

Diels–Alder tepkimesinde dienofilin konfigürasyonunun korunduğunu Altbölüm 13.11'de gördük. Diels–Alder tepkimesi genellikle uyumlu olduğundan, tepkime, dienin konfigürasyonunun korunumuyla yürür.



Problem G.11 ➤ Aşağıdaki tepkimelerden hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz?



Çevremizdeki Organik Halojenürler ve Organometalik Bileşikler



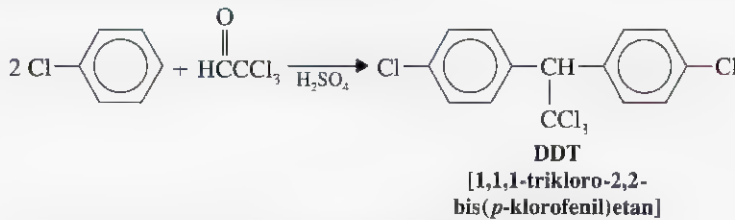
DDT.

H.1 BÖCEK ÖLDÜRÜCÜ (İNSEKTİSİT) ORGANİK HALOJENÜRLER

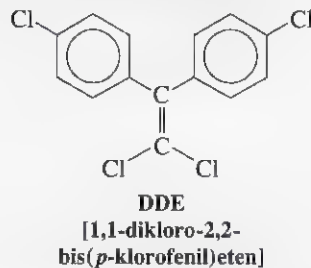
Böcek öldürme özelliği taşıyan DDT'nin 1942'de keşfinden beri, böceklerle mücadele amacıyla yeryüzüne aşırı miktarda klorlanmış hidrokarbon serpilmiştir. Bu işlem başlangıçta, özellikle sıtma ve tifüs hastalıklarını taşıyan böceklerin yer yüzünde azalmasına neden olmuştur. Fakat, zamanla, klorlu hidrokarbonların bu kadar yoğun kullanılması-nın korkunç derecede zararlı yan etkileri olduğunu anlamaya başladık. Klorlu hidrokarbonlar genelde oldukça kararlı bileşiklerdir ve çevrede doğal yollarla parçalanmaları çok yavaştır. Bu nedenle, kloroorganik böcek öldürücüler doğada yıllarca değişmeden kalırlar. Böyle kararlı böcek zehirlerine "sert" böcek zehirleri denir.

Klorohidrokarbonlar yağda çözünen bileşiklerdir ve pek çok hayvanın yağ dokularında birikebilirler. Gıda zinciri, planktondan küçük balığa, oradan büyük balığa ve kuşlara, oradan da insanlar dahil, gelişmiş hayvanlara kadar gittiğinden, her basamakta kloroorganik bileşiklerinin doğadaki derişimi artma eğilimindedir.

Bir klorohidrokarbon olan DDT, ucuz çıkış maddeleri, klorobenzen ve trikloroasetaldehitten sentezlenir Tepkime asit katalizlidir.



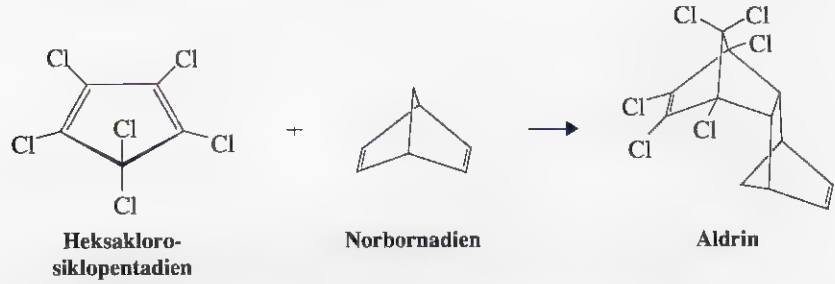
DDT'nin doğadaki başlıca bozunma ürünü DDE'dir.



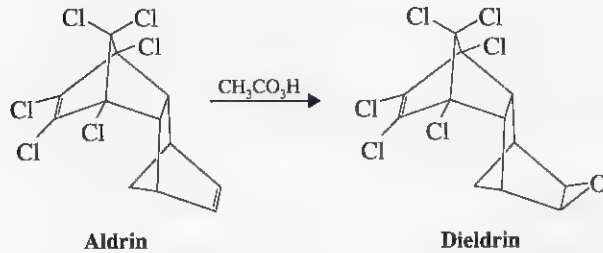
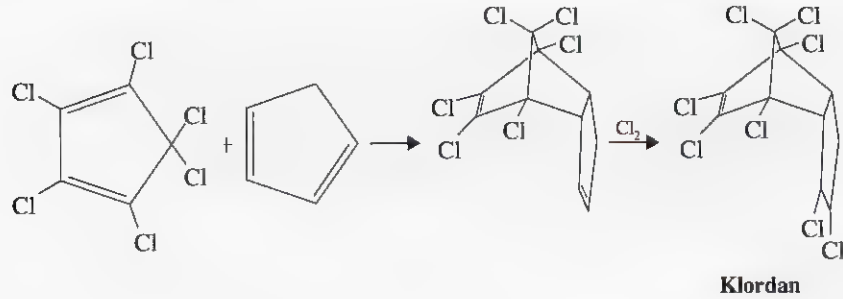
Tahminlere göre dünya ekosistemine yaklaşık 0,5 milyon ton DDT serpilmiştir. DDT'nin bozunmasından oluşan DDE'nin, pek çok kuşun yumurta kabuğunun oluşumunu etkilediği belirtilmektedir. DDE, yumurta kabuğunun oluşumunda kullanılan kalsiyumun sağlanmasını kontrol eden karbonik anhidraz enzimini inhibe eder. (Karbonik anhidrazın diğer önemli bir rolü için Bölüm 3 girişine bakınız.) Sonuç olarak, yumurta kabuğu çok kolay kırılır ve kuluçka sonuna kadar dayanamaz. 1940'lı yılların sonlarında kartal, doğan, şahin nüfusunda korkunç bir azalma görülmüştür. DDT'nin bunun başlıca sorumlusu olduğu hakkında şüphe azdır.

DDE insanların yağ dokularında da birikir. İnsanlar orta düzeyde DDE'yi kısa süre için tolere ederlerse de uzun sürede ne olacağı kesin değildir.

Diğer sert böcek öldürücüler aldrin, dieldrin ve klordan. Aldrin, heksaklorosiklopentadien ve norbornadienin Diels–Alder tepkimesi ile üretilir.



Klordan, heksaklorosiklopentadien ve siklopentadienin Diels–Alder katılma ürünündeki süstitüent taşımayan ikili bağına klor katılarak elde edilir. Dieldrin ise aldrindeki ikili bağ epoksite dönüştürerek yapılabilir. (Bu tepkime doğada da meydana gelir.)



1970'lerde Çevre Koruma Kurulu (EPA), insan sağlığına bilinen ve kuşkulanılan zararları nedeniyle DDT, aldrin, dieldrin ve klordan kullanımını yasaklamıştır. Bütün bu bileşiklerin kansere neden olduğu sanılmaktadır.

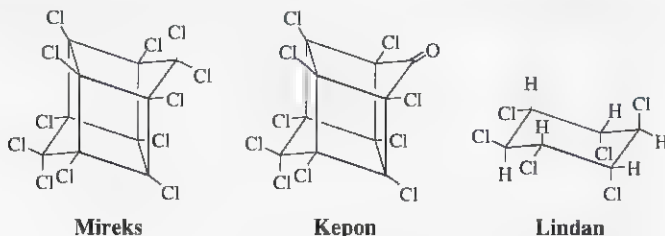
DDT'nin klorobenzen ve trikloroasetaldehitten sülfürik asitli ortamda sentezi iki elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi içerir. Birinci elektrofilik yer değiştirme tepkimesinde elektrofilyon, protonlanmış trikloroasetaldehittir. İkincisinde ise elektrofilyon bir karbokatyondur. DDT'nin oluşum mekanizmasını yazınız.

Problem H.1

DDT'in DDE'ye dönüşümünde içerilen tepkime türü nedir?

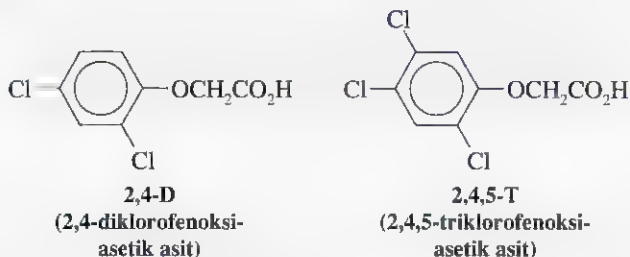
Problem H.2

Mireks, kepon ve lindan, kullanımı yasaklanmış sert böcek öldürücülerdir.

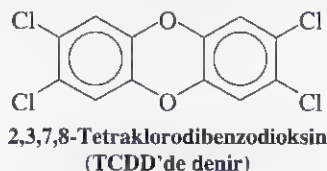


H.2 HERBİSİTLER OLARAK ORGANİK HALOJENÜRLER

Diğer klorlanmış organik bileşikler yabancı ot mücadelesinde geniş olarak kullanılmışlardır. Aşağıda verilen 2,4-D ve 2,4,5-T bunlara iki örnektir.



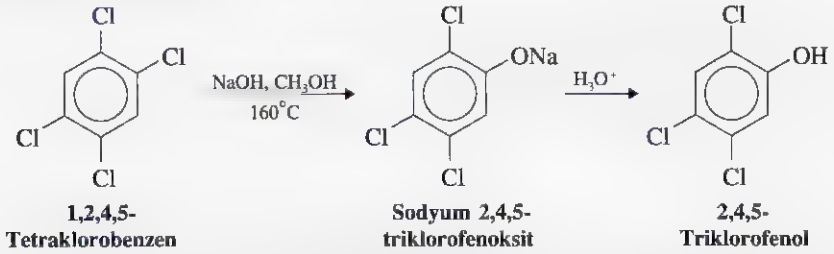
Bu iki bileşik Vietnam Savaşı'nda Hindicini'nin balta girmemiş oranlarında yaprak dökücü olarak çok miktarda kullanılmıştır. 2,4,5-T'nin bazı örneklerinin bir teratöjen (bir dölüt bozucu madde) olduğu görülmüştür. Bu teratöjenik etki ticari 2,4,5-T içerisinde safsızlık olarak bulunan 2,3,7,8-tetraklorodibenzodioxin bileşiğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, 2,3,7,8-tetraklorodibenzodioxin çok zehirlidir, örneğin, siyanür iyonundan, strikninden ve sinir gazlarından bile daha zehirlidir.



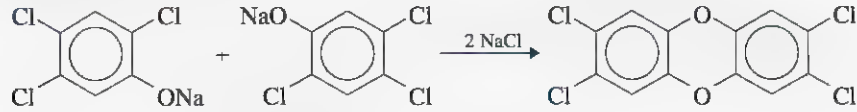
Bu dioksin oldukça kararlıdır; çevrede bozunmadan kalır ve yağda çözünme özelliğinden dolayı besin zincirine katılabilir. Öldürücü miktarın altındaki miktarlarla alındığında klorakne denilen cildi çirkinleştiren bir hastalığa yol açar.

1976 Temmuzunda İtalya'nın Seveso kentindeki bir kimyasal fabrikada meydana gelen bir patlama sonucu, atmosfere yaklaşık 10-60 kg arasında dioksin kaçmıştır. Fabri-

ka aşağıdaki yöntemi kullanarak 2,4,5-triklorofenol (2,4,5-T üretiminde kullanılır) üretmek için anlaşma yapmıştı.



Birinci tepkimede sıcaklık çok dikkatli kontrol edilmelidir, yoksa, tepkime karışımında dioksin oluşur:



İtalyan fabrikasında sıcaklığın kontrolden çıktığı, bunun da basıncın artmasına yol açtığı anlaşılmaktadır. Bunun sonucu olarak basınç vanası açılmış ve atmosfere triklorofenil ve dioksin bulutu yayılmıştır. Pek çok yabancı ve evcil hayvan ölmüş, pek çok insan, özellikle çocuklar ağır deri hastalıklarına yakalanmıştır.

Problem H.3

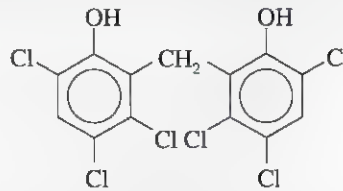
- (a) Orto ve para klor atomlarının, katılma-ayırılma yoluyla meydana gelen nükleofilik yer değiştirme tepkimesi için yeterli elektron çekme gücüne sahip olduklarını ve aromatik halkayı yeteri kadar etkinleştirdiklerini varsayarak, 1,2,4,5-tetraklorobenzenin sodyum 2,4,5-triklorofenoksit'e dönüşmesi için uygun bir mekanizma tasarlayınız. (b) Aynı işlemi 2,4,5-triklorofenoksitin Altbölüm H.2'deki dioksine dönüşümü için de yapınız.

Problem H.4

- 2,4,5-T, sodyum 2,4,5-triklorofenoksitin sodyum kloroasetat ($\text{ClCH}_2\text{COONa}$) ile etkileştirilmesiyle elde edilir. (Bu işlemde önce 2,4,5-T'nin sodyum tuzu oluşur ve sonra bunun asitlendirilmesiyle 2,4,5-T meydana gelir.) Sodyum 2,4,5-triklorofenoksitin $\text{ClCH}_2\text{COONa}$ ile tepkimesinin mekanizması ne tip bir mekanizmadır? Tepkime denklemini yazınız.

H.3 MIKROP ÖLDÜRÜCÜ MADDELER (GERMİSİTLER)

2,4,5-Triklorofenol, heksaklorofen üretimi için de kullanılır. Heksaklorofen bir mikrop öldürücü maddedir ve sabunlarda, şampuanlarda, deodorantlarda, ağız yıkama sularında, traş losyonlarında ve diğer pek çok üründe yaygın olarak kullanılmaktadır.



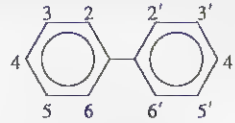
Heksaklorofen

Heksaklorofen deriden değişikliğe uğramadan soğurulur ve deney hayvanları ile yapılan denemeler onun beyin hasarına yol açtığını göstermektedir. Heksaklorofenin temiz-

lik madelerinde ve kozmetiklerde kullanımı 1972'den sonra ABD'de Gıda ve İlaç Yönetimi tarafından yasaklanmıştır.

H.4 POLİKORLANMIŞ BİFENİLLER, (PCB'LER)

Poliklorlanmış bifenil karışımı 1929'dan sonra üretilmiş ve ticari olarak kullanılmıştır. Bu karışımlarda, numaralanmış konumların (aşağıdaki yapıya bakınız) herhangi birleğinde klor atomları içeren bifeniller bulunabilir. Böylece toplam 210 bileşik mümkündür. Tipik bir ticari karışımda 50 kadar farklı PCB bulunabilir. Karışımlar genellikle klor içeriklerine göre sınıflandırılırlar. Birçok endüstriyel karışım %40-60 klor içerir.



Bifenil

Poliklorlanmış bifeniller çok çeşitli kullanım alanlarına sahiptirler. Kapasitörlerde, termostatlarda ve hidrolik sistemlerde ısı değiştirici maddeler olarak; polistiren kahve kaplarında, dondurulmuş yiyecek çantalarında, ekmek poşetlerinde, emziklerde plastikleştirici olarak kullanılmışlardır. Bunlar ayrıca, matbaa mürekkeplerinde, karbonsuz karbon kağıtlarında ve mum olarak, metal dökümü için yapılan kalıplarda da kullanılmışlardır. 1929 ile 1972 yılları arasında yaklaşık 500.000 ton PCB üretilmiştir.

Çevreye yayılması asla istenmemekle birlikte, PCB'ler, belki de diğer herhangi bir kimyasaldan daha fazla, çok yaygın çevre kirleticisidir. Dünyanın her yerindeki yağmur suyunda, pek çok balık, kuş ve diğer hayvan türlerinde (kutup ayıları dahil) ve insan dokularında tespit edilmişlerdir.

Poliklorlanmış bifeniller oldukça dayanıklı maddelerdir, yağda çözünerek besin zincirinde birikme eğilimine sahiptirler. Örneğin, PCB ile kirlenmiş sularda beslenen balık, çevresindeki suya göre 1000-100.000 kat daha fazla PCB taşır ve bu balıkla beslenen kuşlarda bu seviye çok daha yüksektir. PCB'lerin zehirliliği her iki karışımın bileşimine bağlıdır. PCB ile olan en geniş insan zehirlenmesi 1968'de Japonya'da meydana gelmiş, bu olayda, kazaran PCBler ile kirlenmiş yağla pişirilen yemekleri yiyen yaklaşık 1000 insan zehirlenmiştir. PCB'den kurtulmanın muhtemel bir yöntemi için "PCB'nin Bakteriyel Dehalojenlenmesinin Kimyası"na (Alt bölüm 21.11) bakınız.

1975'e kadar PCB içeren endüstriyel atıkların Hudson Nehrine atılması yasaldı. 1972'de EPA, atıkların su yollarına doğrudan dökülmesini yasakladı ve 1972'den beri de PCB'lerin üretimi, işlenmesi ve dağıtımı yasaktır.

H.5 POLİBROMOBİFENİLLER (PBB'LER)

Polibromobifeniller PCB'lerin brom benzerleridir ve alev geciktiriciler olarak kullanılırlar. 1973'de Michigan'da, bir kimya şirketindeki bir hata, PBB'lerin çiftçilere satılan hayvan yemlerine karışmasına yol açtı. Yanlıklık farkedilinceye kadar binlerce besicisi, domuz, piliç ve koyun etkilendi ve zorunlu olarak imha edildi.

H.6 ORGANOMETALİK BİLEŞİKLER

Organometalik bileşikler, birkaçı dışında zehirlidir (Özel Konu I'ya bakınız). Zehirliliğin derecesi geniş ölçüde organometalik bileşiğin niteliğine ve metalin cinsine çok bağ-

lıdır. Arsenik, antimon, kurşun ve cıvanın organometalik bileşikleri, bizzat metal iyonunun kendisinin olduğundan daha zehirlidir. Silisyum ve onun çoğu inorganik bileşiği zehirli olmadığı halde organik silisyum bileşiklerinin bazıları zehirlidir.

Yirminci yüzyılın başlarında organoarsenik bileşiklerinin canlı organizmaları öldürücü etkilerinin keşfedilmesi Paul Ehrlich'in kemoterapi çalışmalarına başlamasını sağladı. Ehrlich, konukçu hücrelerden daha çok, hastalığa yol açan mikroorganizmalara karşı daha fazla zehir etkisi gösterebilecek olan "sihirli mermiler" dediği bileşikleri araştırdı. Ehrlich'in araştırmaları, Salvarsan ve Neosalvarsan adı verilen, spirochetes (yani frengi) ve trypanosomes (yani uyku hastalığı) hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanılan iki organometalik bileşiğin geliştirilmesini sağladı. Salvarsan ve Neosalvarsan, bu hastalıkların tedavisinde uzun süre kullanılmadı; bunlar, güvenli ve daha etkili antibiyotiklerle yer değiştirdi. Bununla birlikte Ehrlich'in araştırması kemoterapi çalışmalarının başlamasına neden oldu (Alt bölüm 25.11).

Gerçekte pek çok organizma organometalik bileşikler sentezler ve bu keşif ekolojik bakımdan korkutucudur. Cıva metali zehirlidir fakat etkin değildir. Geçmişte, tonlarca cıva metali içeren endüstriyel atık hiçbir işleme tabi tutulmadan doğrudan göllere ve akarsulara bırakılmıştır. Cıva zehirli olduğundan, bakteriler kendilerini korumak amacıyla cıva metalini metilciva iyonlarına (CH_3Hg^+) ve dimetilciva [$(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$] gazına dönüştürürler. Bu organik cıva bileşikleri de balıktan insana kadar besin zincirine (bazı değişikliklerle) katılır ve metilciva iyonları, sinir hücrelerine etki ederek ölüme neden olurlar. 1953-1964 yılları arasında Japonya Minamata'da iki kişi, metilciva bileşikleri içeren balık yedikleri için zehirlenmişlerdir. Arsenik de organizmalar tarafından metillenerek zehirli dimetilsarsine, $(\text{CH}_3)_2\text{AsH}$, dönüştürülür.

Klorlanmış hidrokarbonların, cıva metillenmesine neden olan biyolojik tepkimeleri önlemesi şaşırtıcıdır. Organoklor pestisitleri ile kirlenmiş göllerde cıva metillenmesi belirgin derecede azalmaktadır. Bu iki çevre kirleticisinin etkileşimi bir bakıma olumlu ise de, karşı karşıya kaldığımız çevre sorunlarının karmaşıklığını belirtmesi bakımından çok önemlidir.

Tetraetilkurşun ve diğer alkilkurşun bileşikleri 1923'ten beri benzinde vuruntu önlemek için kullanılmaktadır. Artık bu bileşiklerin benzine katılmaları yavaş yavaş bırakılmakla birlikte, şimdiye değin atmosfere yaklaşık 500 milyar kg kurşun salınmıştır. Kuzey yarımkürede yer kürenin her bir metrekaresine, benzinin yanması nedeniyle 10 mg kurşun serpilmiştir. Sanayileşmiş ülkelerde metrekareye verilen kurşun miktarı, muhtemelen bunun yüzlerce katıdır. Kurşunun bilinen zehirliliğinden dolayı, bu durum büyük bir sorundur.



1077

gruplarla tepkimeye girerler ve *geçiş metali komplekslerini* oluştururlar. Bir kompleks oluşumunda, ligandlar metalin boş orbitallerine elektron verirler. Metal ile ligand arasındaki bağın kuvveti çok zayıftan, çok kuvvetliye kadar değişir. Bu bağlar kovalenttir fakat çoğunlukla oldukça polar karaktere sahiptir.

Geçiş metal kompleksleri metale ve onu saran ligandların sayısına göre çeşitli geometrilere sahip olabilirler. Örneğin, sodyum dört ligandlı kompleksler oluşturur ve *kare düzlemdir*. Öte yandan rodyum, beş ya da altı ligandla da kompleksler oluşturabilir ve üçgen bipiramit ya da bir düzgün sekizyüzlü verir. Bu tipik şekiller aşağıda, ligandı belirtmek için L harfi kullanılarak gösterilmiştir.



1.2 ELEKTRON SAYIMI. 18-ELEKTRON KURALI

Geçiş metalleri de daha önce görülen elementler gibi, bir soygazın elektron dağılımına sahip olduklarında en kararlıdır. Bu metaller, *s* ve *p* orbitallerinden başka, beş *d* orbitali (bunlar 10 elektron alabilirler) içerirler. Bu nedenle, geçiş metallerinin soygaz konfigürasyonu, karbon, azot, oksijen ve benzerleri gibi 8 değil, *18 elektrondur*. Bir geçiş metali kompleksinin metal atomu 18 değerlik elektronuna sahipse *koordinasyon bakımından doymuştur* denir.*

Bir kompleksdeki her geçiş metalinin değerlik elektronları sayısını belirleyebilmek için, element haldeki metalin değerlik elektronlarının toplam sayısını (bkz. Şekil I.1) alırız ve bu sayıdan kompleksdeki metalin yükseltgenme basamağını çıkarırız. Bu işlem bize *d* elektronları sayısını, *dⁿ*, verir. Bir metalin yükseltgenme basamağı, bütün ligandlar (Çizelge I.1) uzaklaştırıldığında metal üzerinde kalacak yüküdür.

$$d^n = \frac{\text{elementel metalin toplam}}{\text{değerlik elektronları sayısı}} - \frac{\text{metalin kompleks içindeki}}{\text{yükseltgenme basamağı}}$$

Daha sonra *kompleksteki* metalin toplam değerlik elektronlarını hesaplamak için *dⁿ*'e, ligandların tamamı tarafından verilen elektronların sayısını ekleriz. Bazı yaygın ligandlar tarafından verilen elektron sayıları Çizelge I.1'de görülmektedir.

$$\frac{\text{kompleksteki metali toplam}}{\text{değerlik elektronları sayısı}} = d^n + \frac{\text{ligandlar tarafından}}{\text{verilen elektronlar}}$$

Şimdi aşağıdaki iki örneği ele alalım ve elektron sayılarını hesaplayalım.

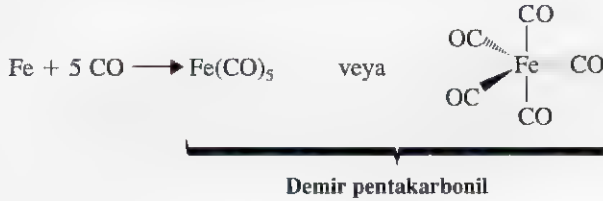
Örnek A İnce toz halindeki demir ile karbon monoksitin tepkimesinden oluşan bir zehirli sıvı olan demir pentakarbonili, Fe(CO)₅, ele alalım.

* Yapılarımızda, bir metal kompleksinin ortaklaşılmamış elektron çiftlerini, gereksiz karmaşıklığa yer vermek için çoğu kez göstermeyeceğiz.

Çizelge 10.2 Geçiş Metali Komplekslerindeki Yaygın Ligandlar

Ligand	Gösterilişi	Sağladığı Elektron Sayısı
Negatif yüklü ligandlar		
H	H:	2
R	R:	2
X	X:	2
Allil		4
Siklopentadienil, Cp		6
Elektriksel olarak nötr ligandlar		
Karbonil (karbon monoksit)	CO	2
Fosfin	R ₃ P veya Ph ₃ P	2
Alken		2
Dien		4
Benzen		6

^a Schwartz, J.; Labinger, J. A. J. Chem. Educ. 1980, 57, 170–175'ten uyarlanmıştır.



Şekil I.1'den, elementel haldeki bir demir atomunun 8 değerlik elektronuna sahip olduğunu görebiliriz. Demir pentakarbonildeki demirin yükseltgenme basamağına, kompleks üzerindeki (kompleks, bir iyon değil) ve her bir CO ligandının üzerindeki yükün sıfır olduğuna dikkat ederek ulaşabiliriz. Demir, bundan dolayı sıfır yükseltgenme basamağındadır.

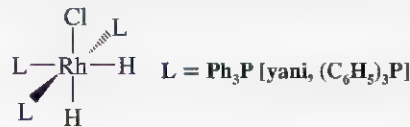
Bu sayıları kullanarak d^n değerini ve ondan da kompleksteki demirin değerlik elektronlarının toplam sayısını hesaplayabiliriz.

$$d^n = 8 - 0 = 8$$

$$\begin{array}{l} \text{değerlik elektronlarının} \\ \text{toplam sayısı} \end{array} = d^n + 5(\text{CO}) = 8 + 5(2) = 18$$

$\text{Fe}(\text{CO})_5$ 'te demirin 18 değerlik elektronu olduğunu ve dolayısıyla koordinasyon bakımından da doymuş olduğunu görürüz.

Örnek B Rodyumun $\text{Rh}[\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_3\text{H}_2\text{Cl}$ kompleksini göz önüne alınız. Daha ileride göreceğimiz gibi, bu kompleks, bazı alkenlerin hidrojenlenmesinde bir ara üründür.



Rodyumun kompleksdeki yükseltgenme basamağı + 3'tür. (İki hidrojen atomu ve klor atomunun her biri - 1 olarak sayılır. Trifenilfofin ligandlarının her birinin yükü sıfırdır. Bütün ligandlar çıkarıldığı zaman Rh^{3+} iyonu kalır.) Şekil I.1'den rodyumun elementel halde 9 değerlik elektronuna sahip olduğunu buluruz. Şimdi, kompleksdeki rodyum için d^n 'i hesaplayabiliriz.

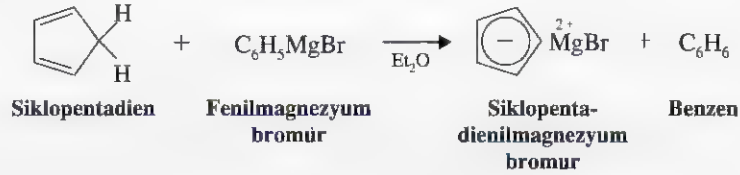
$$d^n = 9 - 3 = 6$$

Kompleksteki altı ligandın her biri rodyuma iki elektron verir ve değerlik elektronunun toplam sayısı 18 olur. Öyleyse, $Rh[C_6H_5)_3P]_3H_2Cl$ kompleksinin koordinasyon bakımından doymuştur.

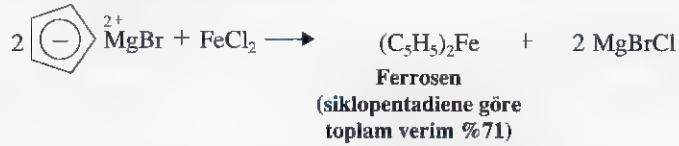
$$\begin{array}{l} \text{rodyumun değerlik} \\ \text{elektronlarının toplamı} \end{array} = d^n + 6(2) = 6 + 12 = 18$$

I.3 METALOLENLER: ORGANOMETALİK SANDVIÇ BİLEŞİKLER

Siklopentadien, fenilmagnezyum bromürle tepkimeye girerek siklopentadienin Grignard bileşiğini verir. Bu tepkime beklenmeyen bir tepkime değil, daha önce gördüğümüz basit bir asit-baz tepkimesidir. Siklopentadienin metilen hidrojen atomları benzenin hidrojen atomlarından çok daha asidiktir ve bu nedenle tepkime ürün yönündedir. (Siklopentadiendeki metilen hidrojen atomlarının normal metilen hidrojen atomlarından asidik olmasının nedeni, siklopentadienil iyonunun aromatikliğidir. Altbölüm 14.7C'ye bakınız).



Siklopentadienin Grignard bileşiği demir(II) klorürle etkileştirildiğinde *ferrosen* denilen ürünü verecek bir tepkime oluşur.



Ferrosen, erime noktası 174°C olan portakal renginde bir katıdır. Oldukça kararlı bir bileşiktir. 100°C'da süblime edilebilir ve 400°C'a kadar ısıtıldığında bozunmaz.

X-Işınları analizi dahil, pek çok çalışma ferrosenin iki siklopentadien halkası arasında bir demir(II) iyonu taşıdığını göstermiştir.



Karbon–karbon bağ uzunluklarının tamamı 1,40 Å ve bütün karbon–demir bağlarının uzunluğu ise 2,04 Å'dur. Ferrosen gibi olan bileşikler yapılarından dolayı “sandviç” bileşikler olarak adlandırılmışlardır.

Ferrosenin karbon–demir bağları, demir atomlarının 3d orbitalleri ve siklopentadienil anyonlarının p orbitallerinin içteki lobları arasındaki örtüşmeyle oluşur. Ayrıca, yapılan daha ileri çalışmalar, bu bağların; ferrosen halkalarının, demir atomundan geçen ve halkalara dik olan bir eksen etrafında serbestce dönebilecek şekilde olduğunu göstermiştir.

Ferrosenin demir atomu 18 değerlik elektronu taşır ve dolayısıyla koordinasyon bakımından doymuştur. Bu elektron sayısını aşağıdaki gibi hesaplayabiliriz.

Demirin elementel halde 8 değerlik elektronu vardır. Ferrosendeki yükseltgenme basamağı ise +2 dir. Buna göre, $d^n = 6$ 'dır.

$$d^n = 8 - 2 = 6$$

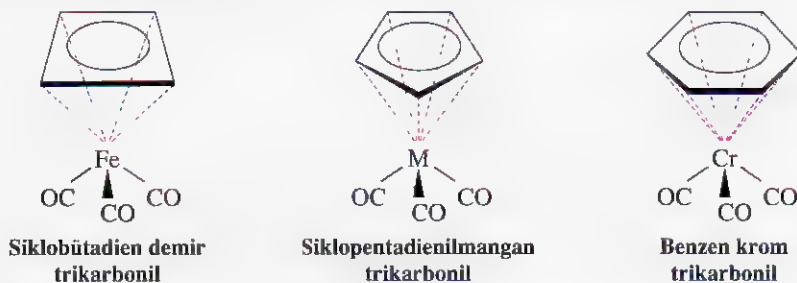
Ferrosenin her bir siklopentadienil (Cp) ligandı demire 6 elektron verdiğiinden, demirin değerlik elektronları sayısı 18'dir.

$$\begin{array}{l} \text{değerlik elektronların} \\ \text{toplam sayısı} \end{array} = d^n + 2(\text{Cp}) = 6 + 2(6) = 18$$

Ferrosen bir aromatik bileşiktir. Sülfolama ve Friedel–Craft açillemesi dahil bir çok elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimesini verir.

Ferrosenin keşfinden (1951'de) sonra benzer bir çok aromatik bileşik sentezlenmiştir. Bu tür bileşiklere, bir sınıf olarak, *metalosenler** denir. Zirkonyum, mangan, kobalt, nikel, krom ve uranyum gibi çeşitli metallerden beş, altı, yedi ve hatta sekiz üyeli halka içeren metalosenler sentezlenmiştir.

Metal karbonilleri kullanarak yarı–sandviç bileşikler de elde edilmiştir. Bunların birkaçı aşağıda verilmiştir:



Siklobütadienin kendisi kararlı *olmadığı* halde, siklobütadien demir karbonil kararlıdır.

Yukarıda verilen yarı–sandviç bileşiklerinin her biri koordinasyon bakımından doymuştur. Bunun doğruluğunu her bir kompleksteki metal için değerlik elektron sayılarını hesaplayarak gösteriniz.

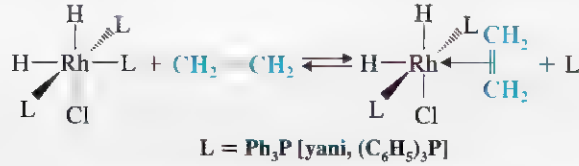
Problem 1.1

* Ernst o. Fischer (Teknik Üniversite, Münih) ve Geoffrey Wilkinson (İmperial Kolej, Londra), organometalik sandviç bileşiklerinin (veya metalosenler) kimyası üzerine (birbirlerinden bağımsız olarak) yaptıkları öncü çalışmaları için 1973'te Nobel Ödülü kazandılar.

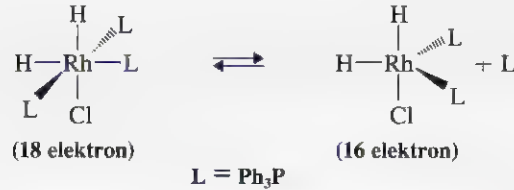
I.4 GEÇİŞ METALİ KOMPLEKSLERİNİN TEPKİMLERİ

Organik geçiş metali bileşiklerinin kimyasal özelliklerinin pek çoğu, meydana gelen tepkimelerin mekanizmalarını izleyebilirsek daha anlaşılır hale gelecektir. Bu mekanizmalar, çoğu kez, her bir geçiş metali kompleksine özgü temel bir tepkime tipini temsil eden tepkimelerin sıralanmasından daha fazla bir şey değildir. Şimdi burada üç temel tepkime tipini inceleyelim. Her bir durumda, bir alkenin Wilkinson katalizörü denilen bir katalizör kullanılarak yapılan hidrojenlenmesinde meydana gelen basamakları kullanacağız. Daha sonra (Altbölüm I.5'te) hidrojenlenme mekanizmasını bir bütün olarak inceleyeceğiz.

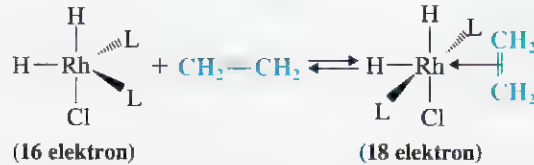
1. **Ligand Ayrışması–Birleşmesi (Ligand Değişimi).** Bir geçiş metali bir ligand kaybedebilir (ayrışmayla) ve başka bir ligand bağlayabilir (birleşmeyle). Bu olayda bir *ligand değişimi* meydana gelir. Örneğin, Örnek B'de ele aldığımız rodyum kompleksi bir alken ile (bu örnekte eten ile) aşağıdaki gibi tepkimeye girebilir.



Bu tepkime iki basamaklıdır. Birinci basamakta, trifenilfosfin ligandlarından biri ayrılır. Bu, rodyumun, yalnızca 16 elektrona sahip ve bu yüzden koordinasyon bakımından doymamış bir kompleksinin oluşmasına yol açar.



İkinci basamakta, rodyum yeniden koordinasyon bakımından doymun hale gelmek için alkenle birleşir.



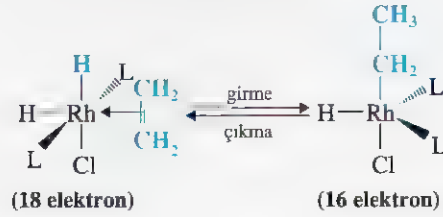
Rodyumla alken arasındaki komplekse π kompleksi denir. Burada alken, rodyuma iki elektron sağlar. Alkenlere, çoğu kez, Ph_3P , Cl ve benzeri gibi σ vericilerinden ayırt etmek için π vericileri denir.

Yukarıdaki gibi bir π kompleksinde metalin dolu d orbitallerinden alkenin boş π^* orbitaline elektron verilir. Bu tür elektron vermeye “geri bağlanma” denir.

2. **Girme–Çıkma** Bir alken gibi doymamış bir ligand, bir hidrojen veya bir karbon

ile bir kompleksin metali arasındaki bağa *girebilir*. Bu tepkimeler tersinirdir ve bu tepkimenin tersi “çıkma” olarak adlandırılır.

Aşağıda girme–çıkma bir örnek verilmiştir.



Bu işlemden bir π bağı (rodyum ile alken arasında) ve bir σ bağı (rodyum ile hidrojen arasında) iki yeni σ bağı (rodyum ve karbon arasında ve karbon ile hidrojen arasında) ile değiştirilir. Rodyumun değerlik elektronu sayısı 18'den 16'ya düşmüştür.

Bu girme–çıkma tepkimesi stereoözü bir yolla gerçekleşir ve M—H biriminin alkene katılması bir *sin katılma* şeklinde olur.

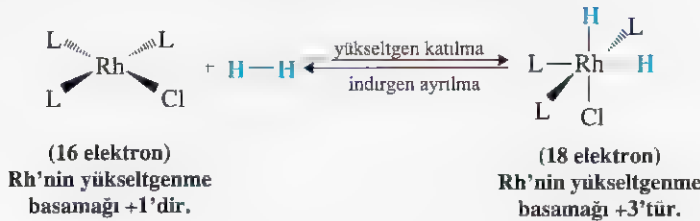


3. **Yükseltgemeli Katılma–İndirgemeli Ayrılma.** Koordinasyon bakımından doymamış olan metal kompleksleri çeşitli maddelerin aşağıdaki yolla* yükseltgemeli katılmasına uğrayabilirler.



A—B maddeleri; H—H, H—X, R—X, RCO—H, RCO—X ve daha pek çok bileşik olabilir.

Yükseltgemeli katılmanın bu tipinde, kompleksteki metalin değerlik elektronları sayısı ve yükseltgenme basamağı artar. Bir örnek olarak, aşağıda verilen rodyum kompleksine hidrojenin yükseltgen katılmasını ele alalım (L = Ph₃P).



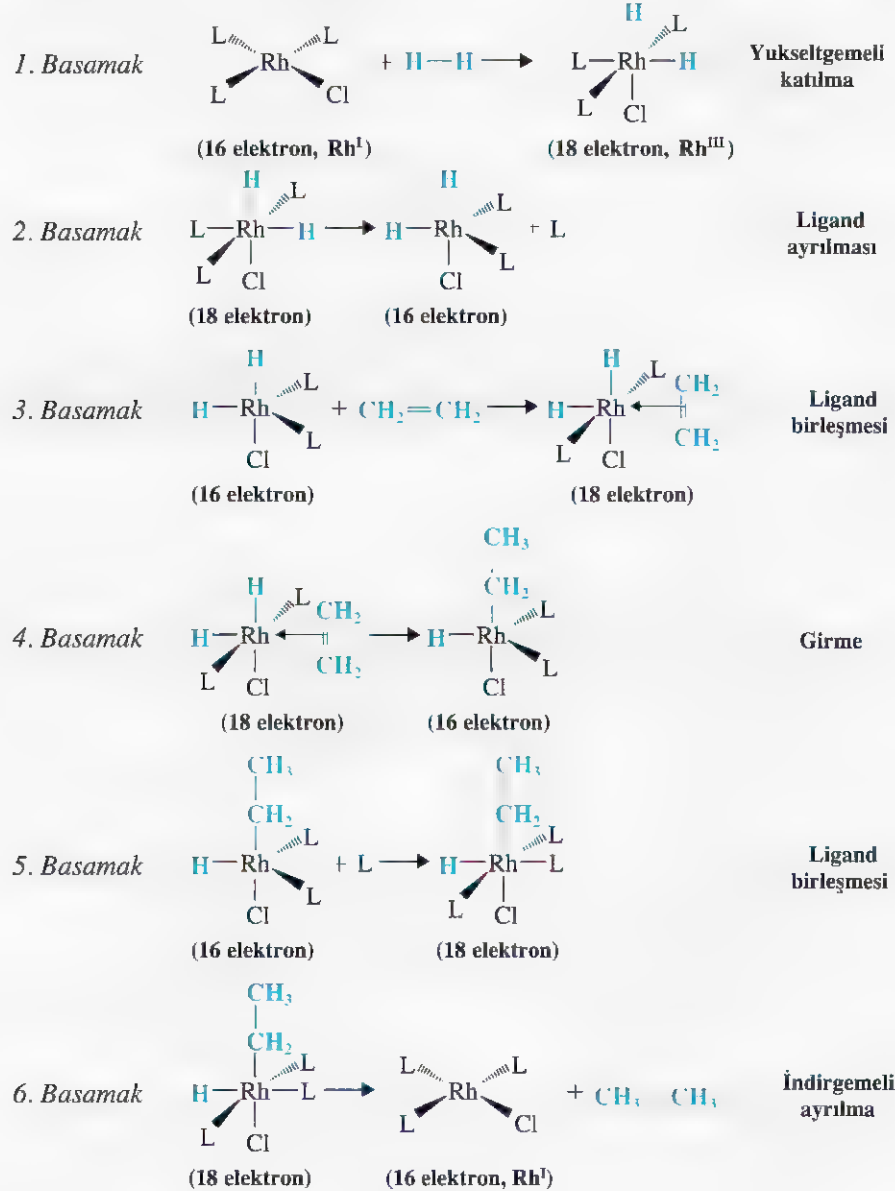
İndirgemeli ayrılma, yükseltgenmeli katılmanın tersidir. Şimdi bu bilgilerin ışığında, geçiş metali komplekslerinin organik sentezlere uygulandığının bir kaç ilginç örneğini inceleyelim.

* Koordinasyon bakımından doymuş kompleksler de yükseltgemeli katılmaya uğrayabilirler.

I.5 HOMOJEN HİDROJENLEME

Buraya kadar gördüğümüz bütün hidrojenleme işlemleri heterojen ortamlarda yapılmaktaydı. Tepkime ortamında iki faz vardır. Biri absorplanmış hidrojen içeren katı katalizörün (Pt, Pd, Ni, vb.) katı fazı; diğeri ise doymamış bileşiği içeren çözeltinin sıvı fazı. $\text{Rh}[\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_3\text{Cl}$ (Wilkinson katalizörü) gibi bir geçiş metali kompleksinin kullanıldığı homojen hidrojenlemede *hidrojenleme tek bir faz içerisinde*, yani çözeltide gerçekleşir.

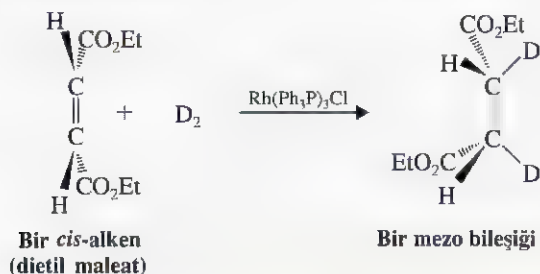
Alkenlerin Wilkinson katalizörü kullanılarak yapılan hidrojenlenmesi aşağıdaki basamaklar üzerinden yürür ($\text{L} = \text{Ph}_3\text{P}$).



Sonra bu basamaklar tekrarlanır.

6. Basamak katalizörü yeniden ortaya çıkarır ve bu da diğer bir alken molekülünün hidrojenlenmesine yol açabilir.

Girme basamağı (4. basamak) ve indirgemeli ayrılma basamağı (6. basamak) stere-
oözü olduğuundan Wilkinson katalizörü kullanılarak yapılan bir hidrojenlemenin net so-
nucu, hidrojenin alkene *sin katılmasıdır*. Bu durum, aşağıdaki örnekte (H_2 yerine D_2
kullanılmıştır) açıkça görülmektedir.

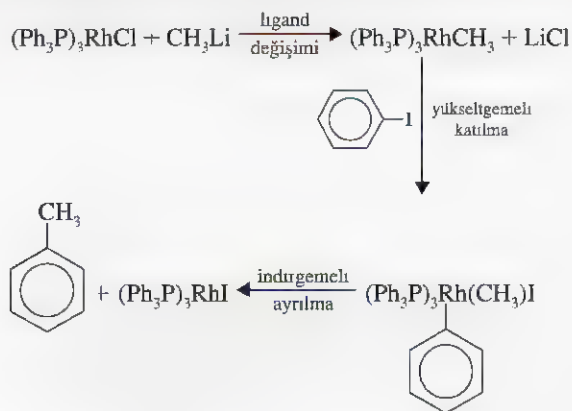


cis-Alken yerine (bir önceki tepkimeye bakınız) bir trans-alken kullansaydınız
Wilkinson katalizörü ve D_2 ile yapılan bir hidrojenlemede hangi ürün (ya da ürün-
ler) oluşurdu?

Problem 1.2

1.6 RODYUM KOMPLEKSLERİ KULLANILARAK KARBON-KARBON BAĞININ OLUŞTURULDUĞU TEPKİMLER

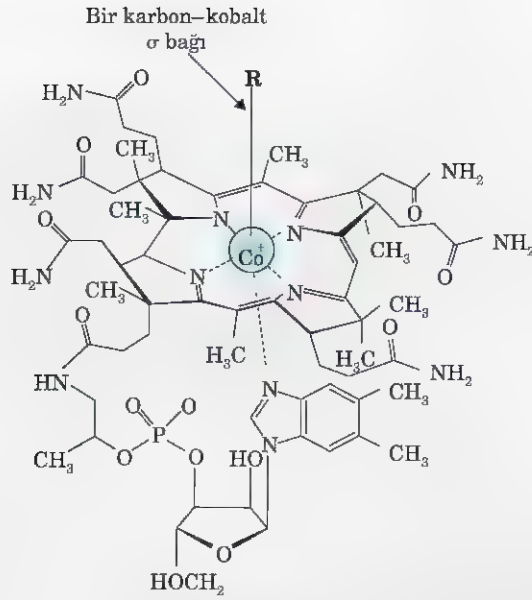
Rodyum kompleksleri, gerekli olan bir karbon-karbon bağını oluşturmak için de kulla-
nılabilirler. Aşağıdaki sentez buna örnektir:



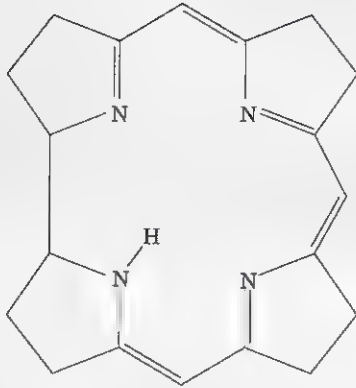
Birinci basamak *bir ligand değişimidir*, ligand birleşmesi- ayrışması basamakları üze-
rinden yürür ve rodyumun koordinasyon küresine bir metil grubu girer. Sonraki basa-
mak *yükseltgenmeli katılma* ve fenil grubu rodyumun koordinasyon küresine girer.
Son basamakta ise bir *indirgemeli ayrılma* üzerinden, metil grubu ile benzen halkası bir-
birine bağlanır ve toluen oluşur.

Yukarıdaki sentezde, komplekslerdeki rodyumun toplam değerlik elektronları sayı-
larını hesaplayınız.

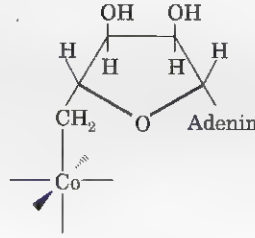
Problem 1.3



(a)



(b)



(c)

Şekil 1.2 (a) B₁₂ Vitamininin yapısı.

Vitaminin ticari şeklinde

(siyanokobalamin), R = CN.

(b) Çekirdekli halka sistemi.

(c) Vitaminin (5'-deoksiadenozil-kobalamin) biyolojik olarak aktif

şeklinde 5'-deoksiadenozinin

5' karbon atomu kobalt atomuna

koordinedir. Adenin yapısı için

Alt bölüm 25.2'ye bakınız.

A. Eschenmoser (İsviçre Federal Teknoloji Enstitüsü) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu sentez 11 yıl sürmüş, 90 farklı tepkime yapılmış ve yüze yakın araştırmacı çalışmıştır.

B₁₂ Vitamini karbon-metal bağı içerdiği bilinen tek biyomoleküldür. Bu vitaminin kararlı ticari şeklinde bir siyano grubu kobalta bağlı, kobalt atomu +3 yükseltgenme basamağındadır. B₁₂ Vitamininin çekirdeği, çeşitli gruplar taşıyan bir *çekirdek halka*dır. Bu çekirdek halka, merkezdeki kobalt atomu, azotlarından koordine olmuş dört pirol halka birimi taşır. Altıncı ligand (Şekil 1.2a'da alttaki halka) 5,6-dimetilbenzimidazol denilen, heterohalkalı bir molekülün azot atomudur.

B₁₂ Vitaminindeki kobalt +2 ya da +1 yükseltgenme basamağına indirgenebilir. Kobalt +1 yükseltgenme basamağında olduğunda B₁₂ vitamini (B_{12s} denir) bilinen en güçlü nükleofildir. Metanolden 10¹⁴ kat daha güçlü bir nükleofil haline gelmiştir.

Vitamin B_{12s} adenosin trifosfata (Şekil 22.2) nükleofil olarak etkir ve vitaminin biyolojik olarak etkin şeklini oluşturur (Şekil 1.2c).

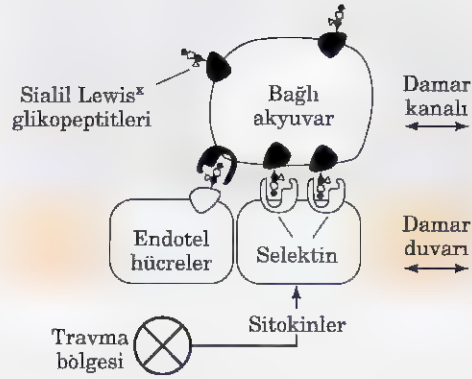


Karbohidratlar

Hastalıklarda ve İyileşmede Karbohidrat Tanınması

Beyaz kan hücreleri, yaralanmaya uğrayan bir bölgeye ulaşmaya hazır halde dolaşım sisteminde ve dokular arasındaki boşluklarda bulunurlar. Akyuvarlar için en uçtaki gözcüler, sialil Lewis^x asitleri olarak adlandırılan yüzeylerindeki karbohidrat gruplarıdır. Yaralanma meydana geldiğinde yaralanma bölgesindeki hücreler, yaralanma bölgesini işaretleyerek bildiren ve sialil Lewis^x asitlerini bağlayan, selektinler denilen proteinleri açığa çıkarırlar. Akyuvarlar üzerindeki sialil Lewis^x asitleri ve selektinler arasındaki bağlanma, akyuvarların etkilenen alana yapışmasına neden olur. Akyuvarların bu yolla toplanması iltihaplı bölgede önemli bir aşamadır. Bu, enfeksiyona karşı doğal savunmamızın bir parçası olduğu kadar iyileşme sürecinin de gerekli bir kısmıdır. Sialil Lewis^x asidinin bir moleküler modeli yukarıda gösterilmiştir ve yapı formülü Altbölüm 22.16'da verilmiştir.

Devriye gezen akyuvarların, yüzeylerindeki sialil Lewis^x glikoproteinleri ve yaralanmış hücredeki selektin proteinleri arasındaki etkileşimlerle travma bölgesine bağlanması. *Chem. Rev*, 1998, 98, 833–862 (Şekil 1, s. 835).



Akyuvarların aşırı toplanmasından kaynaklanan bazı hastalıklar da vardır. Eklem iltihapları, felçler, organ nakilleri ve ameliyatlar sırasındaki perfüzyona bağlı yaralanmalar bunlara birkaç örnektir. Bu durumlarda vücut bu hücrelerin tehdit altında olduğunu algılar ve buna bağlı olarak iltihaplanma sürecini başlatır. Bu koşullarda ne yazık ki iltihaplanma süreci iyilikten çok daha büyük zarara neden olur.

İstenmeyen iltihaplanma sürecinin başlamasını engellemek için strateji, akyuvarların yapışmasını önlemektir. Bu, sialil Lewis^x asitlerinin selektin bağlayan bölgelerini kapatmakla mümkün olabilir. Kimyacılar bu yaklaşımı ilerleterek bağlanma süreci üzerine çalışmalar için hem doğal hem de benzeri yapay sialil Lewis^x asitleri sentezlemişlerdir. Bu bileşikler, sialil Lewis^x asidindeki, belirlemede ve bağlanmada anahtar rol oynayan fonksiyonel grupların belirlenmesinde yardımcı olmuştur. Kimyacılar doğal sialil Lewis^x asitlerinden daha yüksek bağlanma güçleri olan yeni bileşikler tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Bunlarda tekrarlanan yapısal motifleri içeren polimerler bu bağlanma için temeldir. Bu polimerik yapılar, tahmine göre, bir defada çeşitli sialil Lewis^x asidi bağlayıcı bölgeleri işgal ederler ve böylece monomerik sialil Lewis^x asiti benzerlerinden daha sıkı bağlanırlar.

Oldukça iyi uyumlu moleküler reaktifleri hazırlamak için yapılan böyle çalışmalar ilaç tasarımı ve keşfi araştırmalarının tipik örnekleridir. Sialil Lewis^x asiti benzerleri üzerine yapılan çalışmalarda kimyacılar, istenmeyen akyuvar yapışmalarını engellemek için geliştirilmiş sürekli düzeltici maddeler yaparak kronik iltihaplarla ilişkili hastalıklara yeni tedaviler oluşturmaya umut etmektedirler.

20.1 GİRİŞ

22.1A Karbohidratların Sınıflandırılması

Karbohidratlar olarak bilinen bileşikler grubu adlarını, eski incelemelerde, sıklıkla $C_x(H_2O)_y$ —formülüne sahip olmaları ve bunun “karbonun hidratları” olarak görünmesinden almışlardır. Basit karbohidratlar şekerler veya sakkaritler olarak bilinirler (Latince *saccharum*, Yunanca *sakcharon* şekerdir) ve şekerlerin çoğunun adı *-oz* ekiyle sonlanır. Bundan dolayı çay şekerini *sukroz* (*sakkaroz*), kan şekerini *glikoz* balda ve meyvalardaki şekerini *fruktoz* ve malt şekerini de *maltoz* olarak adlandırıyoruz.

Karbohidratlar genellikle *polihidroksi aldehytler* ve *ketonlar* veya *hidroliz edildiklerinde polihidroksi aldehytleri* veya *ketonları veren bileşikler* olarak tanımlanırlar. Her



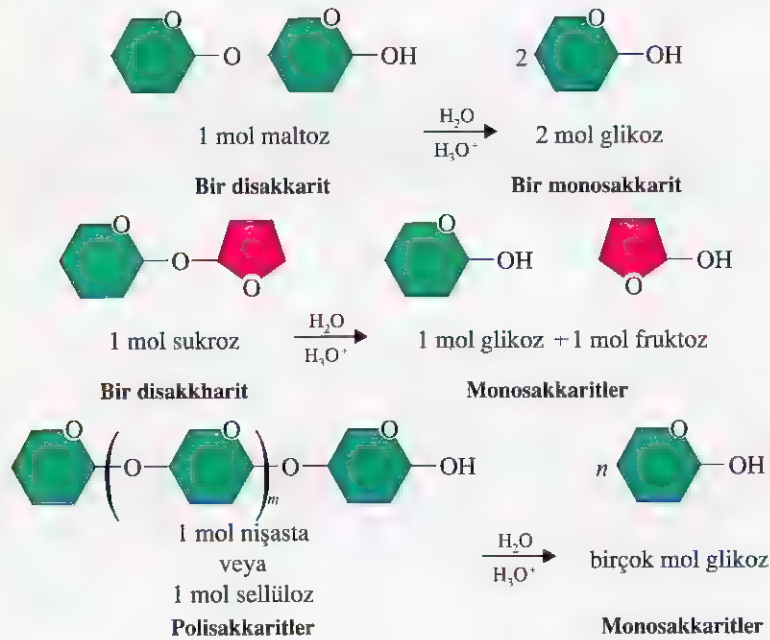
Yarı-asetaller ve asetallerin kimyasını gözden geçirmenizin şimdi size yardımcı olacaktır. (Altbölüm 16.7).

22.1 Giriş
 22.2 Monosakkaritler
 22.3 Mutarotasyon
 22.4 Glikosit Oluşumu
 22.5 Monosakkaritlerin Diğer Tepkimeleri
 22.6 Monosakkaritlerin Yükseltgenme Tepkimeleri
 22.7 Monosakkaritlerin İndirgenmesi: Alditoller
 22.8 Monosakkaritlerin Fenilhidrazinle Tepkimeleri: Osazonlar
 22.9 Monosakkaritlerin Sentezi ve Küçültülmesi
 22.10 Aldozların D Ailesi
 22.11 D-(+)-Glikozun Konfigürasyonun Fischer Kanıtı
 22.12 Disakkaritler
 22.13 Polisakkaritler
 22.14 Biyolojik Önemi Olan Diğer Şekerler
 22.15 Azot İçeren Şekerler
 22.16 Hücre Yüzeyinin Glikolipit ve Glikoproteinleri
 22.17 Karbohidrat Antibiyotikler

ne kadar bu tanım karbohidratların önemli fonksiyonel gruplarına dikkat çekse de tamamen tatminkar değildir. İleride göreceğimiz gibi karbohidratlar, >C=O ve —OH grupları içerdiklerinden öncelikle *yarı asetaller* veya *asetaller* olarak bulunurlar (Alt-bölüm 16.7).

Daha basit karbohidratlara hidrolizlenemeyen basit karbohidratlara **monosakkaritler** denir. Yapısal olarak, hidrolizlendiklerinde yalnızca iki molekül monosakkarit verenlere **disakkaritler**, üç molekül monosakkarit verenlere **trisakkaritler** denir ve böyle sürer. (Hidrolizlendiklerinde 2-10 molekül monosakkarit verenlere bazen **oligosakkaritler** denir.) Fazla sayıda (> 10) monosakkarit molekülü verenler ise **polisakkaritler** olarak bilinirler.

Maltoz ve sakkaroz disakkaritlere örnektir. Hidrolizlendiklerinde, 1 mol maltoz, 2 mol glikoz monosakkaritini; sakkaroz ise 1 mol glikoz ve 1 mol fruktoz monosakkaritini verir. Nişasta ve selüloz polisakkaritlere örnektir ve her ikisi de glikoz polimerleridir. Her ikisinin de hidrolizi çok sayıda glikoz birimi verir. Aşağıda bu hidrolizler şematik olarak gösterilmektedir.



Karbohidratlar bitkilerin organik içeriklerinde en çok bulunanlardır. Canlı organizmaların önemli bir kimyasal enerji kaynağı olmakla kalmazlar (şekerler ve nişastalar bu bakımdan önemlidirler), aynı zamanda bitkilerde ve bazı hayvanlarda destek dokuların önemli bir ögesi olarak işlev yaparlar (örneğin bu; odun, pamuk ve ketende bulunan selülozun en önemli görevidir).

Günlük yaşamımızın hemen her aşamasında karbohidratlarla karşılaşırız. Bu kitabın basıldığı kâğıt büyük ölçüde selülozdur, dahası elbiselerimizin pamuğu ve evlerimizin ahşapları da. Ekmek yaptığımız un büyük ölçüde nişastadır ve nişasta aynı zamanda patates, pirinç, fasulye, mısır ve bezelye gibi yiyeceklerin de ana bileşenidir. Karbohidratlar metabolizmanın merkezidir ve hücre tanınması için önemlidir (bu bölümün açılışına ve Alt-bölüm 22.16'ya bakınız).

22.1B Fotosentez ve karbohidrat Metabolizması

Karbohidratlar, yeşil bitkilerde güneş enerjisini kullanarak karbon dioksiti indirgeme veya “tutma” işlemi olan *fotosentez* ile sentezlenirler. Fotosentez, deniz yosunu ve daha yüksek bitkilerde kloroplast denilen hücre organellerinde olur. Fotosentezin toplam eşitliği aşağıdaki gibi yazılabilir.



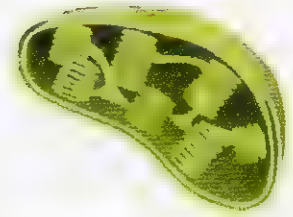
Genel fotosentetik süreçte pek çok özel, enzim katalizli tepkime meydana gelir ki bunlar tamamen anlaşılmış değildir. Bununla beraber, fotosentezin bitkilerin önemli bir pigmenti olan klorofilin (Şekil 22.1) ışığı soğurmasıyla başladığını biliyoruz. Klorofilin yeşil rengi ve bundan dolayı güneş ışığının görünür bölgesini soğurma kabiliyeti başlıca geniş konjuge sisteminden dolayıdır. Güneş ışığının fotonlarının klorofil tarafından yakalanmasıyla, bu enerji, kimyasal olarak karbon dioksiti karbohidratlara indirgeyen ve suyu oksijene yükseltgeyen tepkimeleri yürütmek için kullanılabilir hale gelir.

Karbohidratlar, güneş enerjisinin ana kimyasal depoları olarak davranırlar. Enerjileri, hayvanlar veya bitkiler karbohidratları karbon dioksit ve suya metabolize ettiklerinde açığa çıkar.

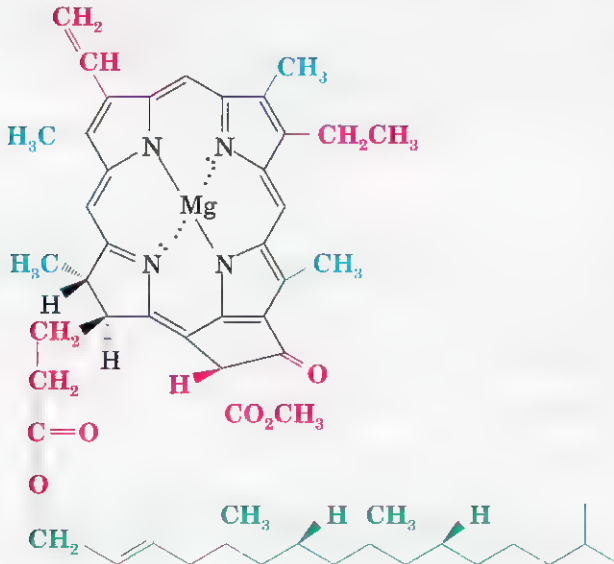


Karbohidratların metabolizması da enerji üreten her bir basamağın bir yükseltgenme (veya bir yükseltgenmenin sonucu) olduğu bir seri enzim katalizli tepkime olarak meydana gelir.

Karbohidratların yükseltgenmesinde açığa çıkan enerjinin bir kısmı kaçınılmaz olarak ısıya dönüşmekle beraber, çoğu, adenosin difosfat (ADP) ve inorganik fosfattan (P_i) adenosin trifosfatın (ATP) sentezine eşlik eden tepkimeler sayesinde yeni bir kimyasal yapıda saklanır (Şekil 22.2). ADP'nin uç fosfat grubuyla fosfat iyonu arasında oluşan fosforik anhidrit bağı kimyasal enerjiyi saklamanın başka bir şeklidir. Bitkiler ve hayvanlar ATP'nin (veya buna benzer bileşiklerin) depolanmış enerjisini bir kasın kasılma-

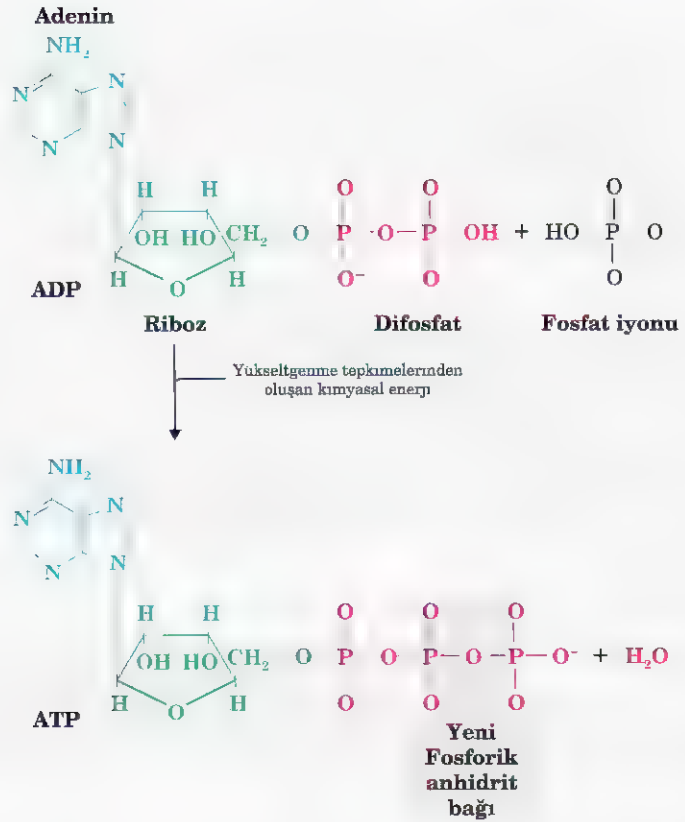


Mısırın bir kloroplastının şematik çizimi. [Voet, D. ve Voet J. G. *Biochemistry*, 2. baskı, Wiley: 1995]



Şekil 22.1 Klorofil *a*. [Klorofil *a*'nın yapısı büyük ölçüde H. Fischer (Münih), R. Willstätter (Münih) ve J. B. Conant (Harvard)'ın çalışmalarıyla saplanmıştır. Klorofil *a*'nın basit organik bileşiklerden sentezi, sentetik organik kimyaya olağanüstü katkıları nedeniyle 1965'te Nobel Ödülü kazanan R. B. Woodward (Harvard) tarafından, 1960'ta yapılmıştır.]

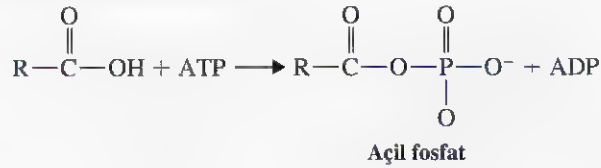
Şekil 22.2 Adenozin trifosfatın (ATP) adenozin difosfat (ADP) ve hidrojen fosfat iyonundan sentezi. Bu tepkime tüm canlı organizmalarda meydana gelir ve adenozin trifosfat, kimyasal enerji açığa çıkaran biyolojik yükseltgenmelerde dönüşümün başlıca ürünüdür.



sı, bir makromolekülün sentezi ve bunun gibi enerji gerektiren işlevleri yapmakta kullanılırlar. ATP'deki enerji kullanılacağında, bunun için, ya ATP hidrolizlenir;



veya yeni bir anhidrit bağı oluşturulur:

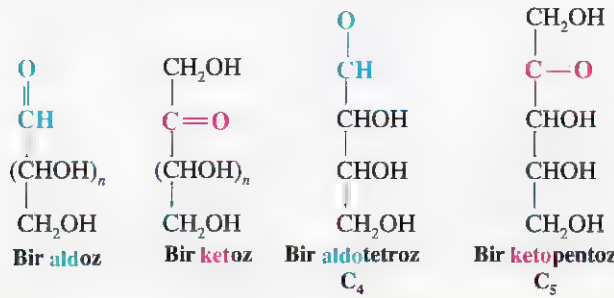


22.2 MONOSAKKARİTLER

22.2A Monosakkaritlerin Sınıflandırılması

Monosakkaritler (1) moleküldeki karbon atomlarının sayısına ve (2) içerdikleri aldehit veya keton grubuna göre sınıflandırılırlar. Buna göre üç karbon atomu içeren bir monosakkarite *trioz*; dört karbon atomu içeren *tetroz*; beş karbon atomu içeren *pentoz*; ve altı karbon içeren *heksoz* denir. Aldehit grubu içeren monosakkarite *aldoz*; bir keto

grubu içere ise *keto*z denir. Bu iki sınıflandırma çoğu zaman birleştirilir. Örneğin, bir C_4 aldoza *aldotetroz*; bir C_5 ketoza *ketopentoz* adı verilir.

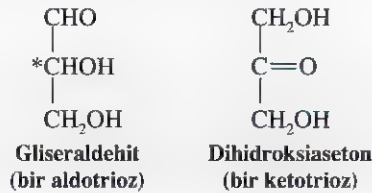


Yukarıda verilen (a) aldotetroz ve (b) ketopentoz kaç tane stereomerkez içermektedir? (c) Her bir genel yapıdan kaç stereoisomer beklersiniz?

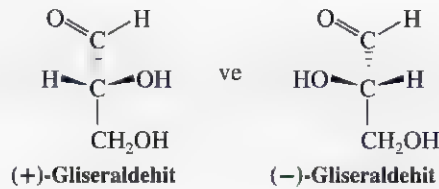
Problem 22.1

22.2B Monosakkaritlerin D ve L Gösterimleri

Basit monosakkaritler gliseralehit ve dihidroksiaseton bileşikleridir (aşağıdaki yapılar bakınız). Bu iki bileşikten sadece gliseralehitin bir stereomerkezi vardır.



Gliseralehit bundan dolayı iki enantiyomerik şekle sahiptir ve bunların mutlak konfigürasyonları aşağıda gösterilmiştir.



Alt bölüm 5.6'da gördüğümüz Cahn – Ingold – Prelog düzenlemesine göre (+)-gliseralehit, (R)-(+)-gliseralehit ve (-) gliseralehit (S)-(-)-gliseralehit olarak gösterilmektedir.

Yirminci yüzyılın başında, organik bileşiklerin mutlak konfigürasyonlarının bilinmesinden önce, stereokimyasal gösterimler için bir başka sistem önerilmişti. Bu sisteme göre (ilk kez New York Üniversitesi'nde, 1906'da, W. A. Rosanoff tarafından önerildi) (+)-gliseralehit, D-(+)-gliseralehit ve (-)-gliseralehit ise L-(-)-gliseralehit olarak belirtilir. Bundan da öte bu iki bileşik tüm monosakkaritler için konfigürasyon standartları olarak alınır. *En büyük numaralı stereomerkezi* (sondan bir önceki karbon) D-(+)-gliseralehit ile aynı konfigürasyonda olan bir monosakkarit D şeker; en büyük numaralı stereomerkezi L-gliseralehitinkiyle aynı konfigürasyonda olan ise L şeker ola-

arak belirtilir. Bu düzenlemede, monosakkaritlerin halkalı olmayan yapıları, dikey olarak, aldehit veya keto grubu en üstte veya en üste en yakın olarak yazılır. Bu şekilde yazıldığında, D şekerlerin sondan bir önceki karbonundaki —OH sağdadır.



D ve L gösterimleri, (R) ve (S) gösterimleri gibi uygulandıkları şekerlerin optik dönmeleriyle ilgili olmak zorunda değildirler. Bu yüzden D-(+)- veya D-(-)- şekerlerle ve L-(+)- veya L-(-)- şekerlerle karşılaşılabılır. Stereokimyasal gösterimlerdeki D–L sistemi, karbohidrat kimyası kaynaklarında tamamen yerleşmiştir ve sadece bir stereomerkezin— en büyük numaralı stereomerkez —konfigürasyonunu belirtmesi olumsuzluğuna rağmen D–L sistemini karbohidratların gösteriminde uygulayacağız.

Problem 22.2

- Problem 22.1'deki her aldotetroz ve ketopentoz izomerinin üç boyutlu formüllerini yazınız ve her birini D veya L şeker olarak belirtiniz.



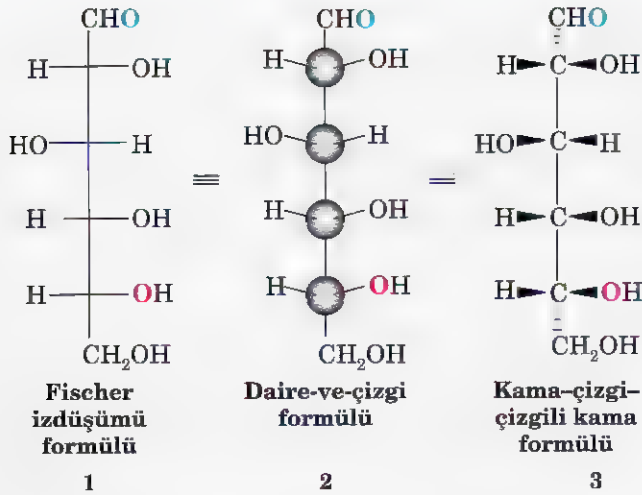
Emil Fischer

22.2C Monosakkaritlerin Yapı Formülleri

Bu bölümde daha sonra, büyük karbohidrat kimyacı Emil Fischer*'ın, doğada en yaygın olarak bulunan monosakkarit olan aldohexoz D-(+)-glikozun stereokimyasal yapısını nasıl saptayabildiğini göreceğiz. Aynı zamanda, monosakkaritlerin yapılarını göstermenin çeşitli yollarında D-(+)-glikozu bir örnek olarak kullanacağız.

Fischer D-(+)-glikozun yapısını Şekil 22.3'teki gibi; çapraz yazılmış bir formülle (1) verdi. Bu tür bir formül günümüzde **Fischer izduşumu** (olarak 5.12) olarak bilinir ve karbohidratlar için hâlâ kullanışlıdır. Fischer izduşumlarında kabule göre, *yatay bağlar öne, okuyucuya doğru ve dikey bağlar sayfa düzleminin arkasına doğru yönlendirilmiştir.* Bununla birlikte, Fischer izduşumlarını kullanırken bunların üstüste çakışabilme-

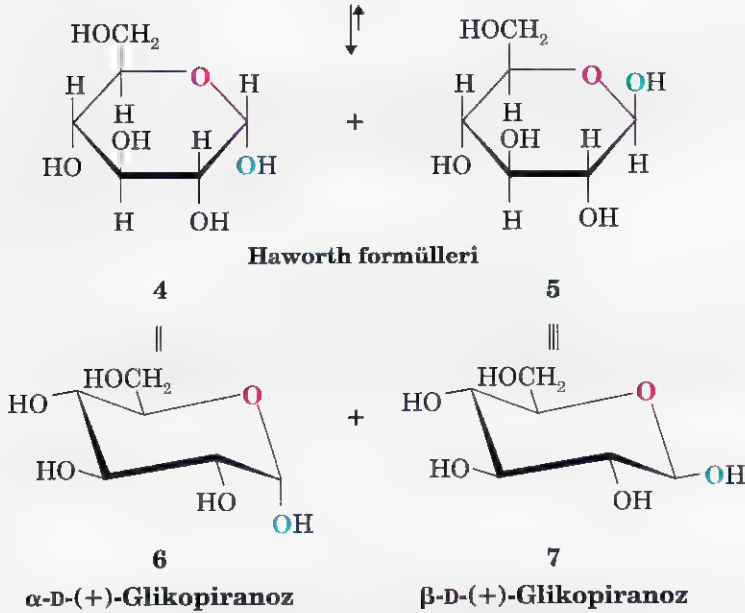
* Emil Fischer (1852 – 1919) Berlin Üniversitesi'nde organik kimya profesörüyü. Karbohidrat kimyası alanındaki anıtsal çalışmalarına ilaveten, Fischer ve çalışma arkadaşları monosakkaritlerin hemen hemen çoğunun yapılarını saptadılar. Fischer aynı zamanda amino asitler, proteinler, purinler, indoller ve stereokimya çalışmalarıyla ilgili önemli makaleler yayınladı. Fischer, lisans üstü öğrencisiyken daha sonraki karbohidrat çalışmalarında önemli bir reaktif olan fenil hidrazini keşfetti. Fischer Kimya Nobel Ödülünü (1902'de) alan ikinci kişiydi.



2 ve 3 formülleri, bir Fisher izdüşümündeki **(1)** her karbon atomunun yatay bağlarının nasıl bir papyon gibi bize yöneldiğini göstermektedir.



Haworth formülleri



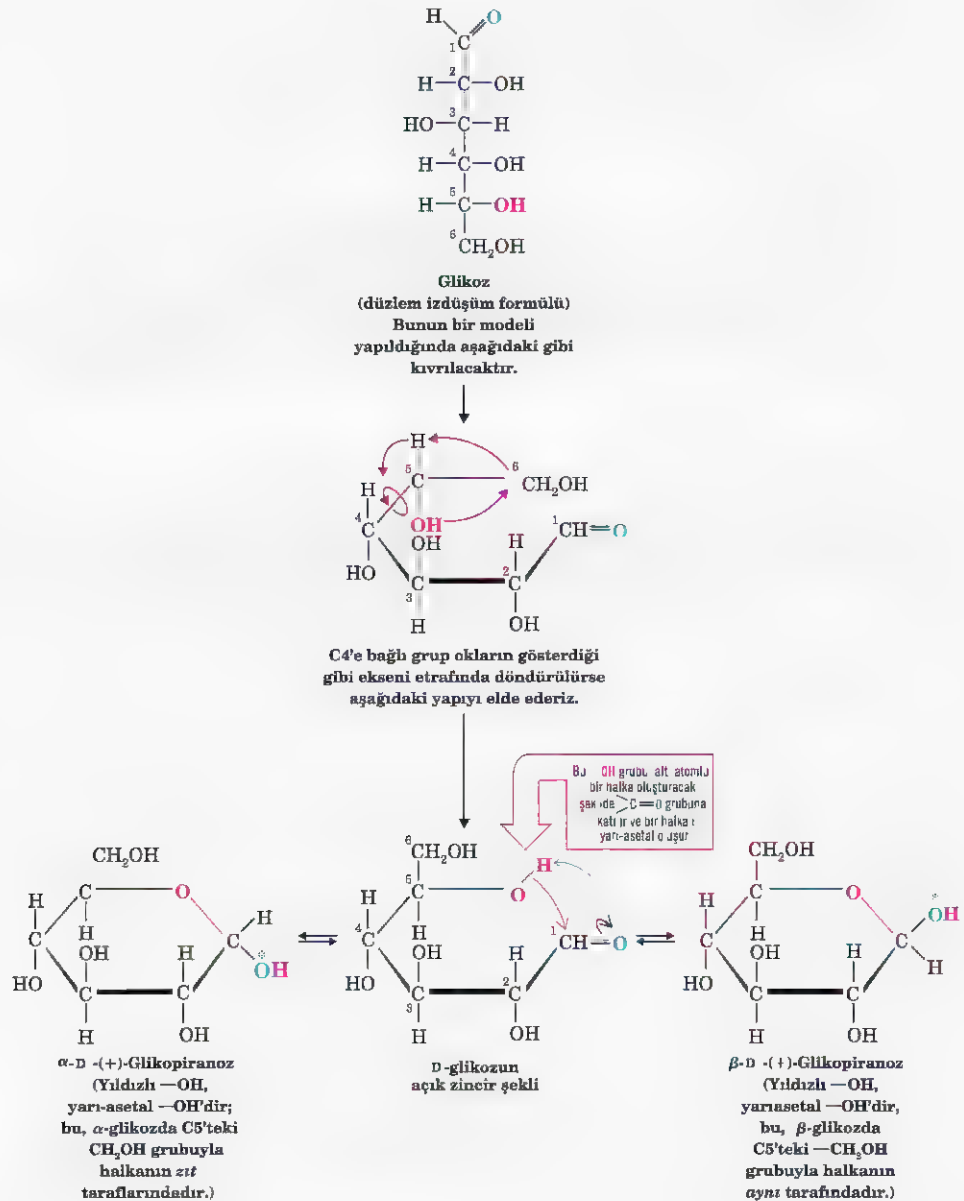
lerini sınamak için (zihnimizde) kâğıt düzleminde kaldırmamalı ve 90° çevirmemeliyiz. Daha kolay anlaşılır düzenlemeler, izdüşümü **2** ve **3** formüllerine çevrilebilir. IUPAC adlandırmasında ve Cahn–Ingold–Prelog stereokimyasal gösterimlerde açık zincirli D-(+)-glikoz, (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroksiheksanaldir.

Formüllerinin anlamları en iyi, molekül modellerinin kullanılmasıyla anlaşılabilir: Önce üstte —CHO ve altta —CH₂OH olan altı karbonlu bir zincir yapalım. Daha sonra —CH₂OH grubunu zincirin arkasından —CHO grubuna hemen hemen dokununcaya kadar getirelim. Bu modeli, —CHO ve —CH₂OH grupları bizden uzakta olacak şekilde tutarak kalan dört karbon atomunun her biri üzerine —H ve —OH gruplarını yerleştirmeye başlayalım. C2'nin —OH grubu sağa, C3'ünkü sola, C4 ve C5'inkiler sağa yerleştirilir.



D-(+)-Glikozun özelliklerinin pek çoğu açık zincir yapısıyla (**1**, **2**, veya **3**) açıklanmakla birlikte, pek çok kanıt, bunun esas olarak iki halkalı yapı ile dengede olduğunu gösterir. Bunlar **4** ve **5** veya **6** ve **7** yapıları şeklinde gösterilebilir. D-(+)-Glikozun halkalı yapıları olan **yarı-asetaller**, C5'teki —OH grubunun aldehit grubuyla molekül içi bir tepkimesiyle oluşurlar (Şekil 22.4). C1'deki halkalaşma yeni bir stereomerkez yaratır ve bu stereomerkez iki farklı halkalı yapının nasıl mümkün olduğunu açıklar. Bu iki halkalı yapı sadece C1'in konfigürasyonu farklı olan *diastereomerler*dir. Karbohidrat kimyasında bu tür diastereomerlere **anomerler** ve yarı-asetal karbonuna **anomerik karbon atomu** denir.

Şekil 22.4 D-(+)-Glikozun halkalı yarı-asetal yapısı için Haworth formülleri ve açık zincirli polihidroksi aldehit yapısıyla ilişkisi. Holum, J. R. *Organic Chemistry: A Brief Course*; Wiley: New York, 1975; s 332'den izin alınarak kullanılmıştır.

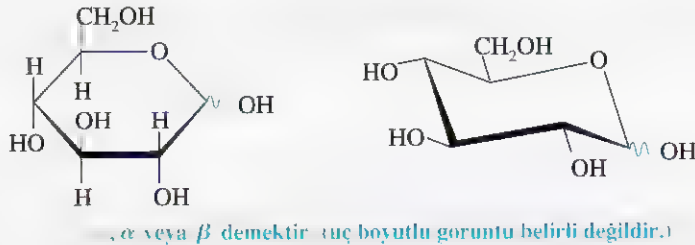


Glikoz anomerleri için olan 4 ve 5 yapılarına **Haworth formülleri*** denir ve altı üyeli halka şeklinin doğru görüntüsü olmasalar da pek çok pratik kullanımları vardır. Şekil 22.4, açık zincir şeklindeki her bir stereomerkezin gösteriminin Haworth formülündeki gösterimle nasıl ilişkilendirilebileceğini göstermektedir.

Her bir glikoz anomeri C1'deki —OH grubunun konumuna göre **α -anomer** veya **β -anomer** olarak belirtilir. Şekil 22.3 veya 22.4'te gösterilen bir D şekerin halkalı yapılarını çizdiğimizde α anomerde —OH, —CH₂OH grubuna trans; β anomerde ise —OH, —CH₂OH grubuna cis olacaktır.

Glikozun halkalı yarı-asetal şekillerinin yapılarının X ışınlarıyla belirlenmesi çalışmaları, halkaların gerçek konformasyonlarının Şekil 22.3'te 6 ve 7 formülleriyle gösterilen sandalye şekilleri olduğunu göstermiştir. Bu şekil sikloheksanın konformasyonları hakkında bildiklerimizle (Bölüm 4) tamamen aynıdır ve D-glikozun β anomerindeki büyük grupların, —OH ve —CH₂OH'nin ekvatoryal olduğunun görülmesi özellikle ilginçtir. α Anomerde tek hacimli aksiyal substitüent C1'deki —OH'dir.

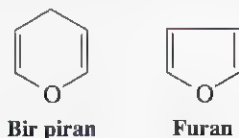
Monosakkaritlerin halkalı yapılarını gösterirken bazen anomerik karbon atomunu α veya β olarak belirtmek gerekmez. Böyle yapacağımız zaman aşağıdaki gibi formüller kullanacağız.



Karbohidratların hepsi altı üyeli yarı-asetal halkaları ile dengede değildir. Bazı durumlarda halka beş üyelidir. (Hatta glikoz bile dengede küçük bir miktarda beş üyeli yarı-asetal halkaları içerir.) Bu farklılık nedeniyle halka büyüklüğünü de belirtmeye imkan sağlayan bir adlandırma sistemi öne sürülmüştür. Eğer monosakkarit halkası altı üyeli ise bileşik bir **piranoz** olarak; beş üyeli ise **furanoz** olarak adlandırılır.† Böylece bileşik 4'ün (veya 6'nın) tüm adı α -D-(+)-glikopiranoz iken 5'in (veya 7'nin) ise β -D-(+)-glikofuranoz olur.

* İngiliz kimyası W. N. Haworth'un (Birmingham Üniversitesi) 1926'da E. L. Hirst ile birlikte glikoz asetatlarının halkalı yapısının altı üyeli olduğunu göstermesiyle bunlar Haworth formülleri adını aldılar. Haworth karbohidrat kimyasındaki çalışmasından dolayı 1937'de Nobel Ödülü aldı. Haworth formülleri ve bunların açık zincirli şekilleriyle olan ilişkisinin daha ileri tartışmaları için aşağıda verilen makaleye bakınız: "The Conversion of Open Chain Structures of Monosaccharides into the Corresponding Haworth Formulas" Wheeler, D. M. S.; Wheeler M. M.; Wheeler, T. S. *J. Chem Educ.* **1982**, 59, 969–97.

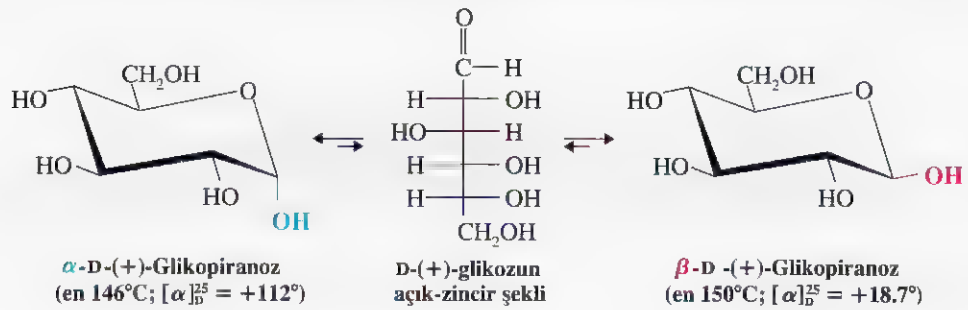
†Bu adlar, oksijenli heterohalkalar *piran* ve *furan* + *oz*'dan gelmektedir.



22.3 MUTAROTASYON

D-(+)-Glikozun halkalı yarı-asetal yapısıyla ilgili kanıtların bir kısmı α ve β yapılarının her ikisinin de izole edildiği deneylerden elde edilir. Doğal D-(+)-glikozun erime noktası 146°C 'dir. Bununla birlikte D-(+)-glikozun çözeltisi 98°C 'da buharlaştırılarak kristallendirildiğinde, D-(+)-glikozun, erime noktası 150°C olan ikinci bir yapısı elde edilebilir. Bu iki yapının optik çevirmeleri ölçüldüğünde çok farklı oldukları görülür, fakat her iki şeklin de sulu çözeltileri beklemeye bırakıldıklarında çevirmeleri değişir. Sonuçta *her iki çözelti aynı değeri gösterinceye* kadar bir şeklin özgül çevirmesi azalır, diğerinin çevirmesi artar. Erime noktası 146°C olan D-(+)-glikoz başlangıçta $+112^{\circ}$ özgül çevirmeye sahiptir, fakat bu çözeltinin özgül çevirmesi sonunda $+52,7^{\circ}$ 'ye düşer. D-(+)-Glikozun diğer şeklinin (en 150°C) başlangıçtaki özgül çevirmesi $+18,7^{\circ}$ 'dir, fakat bu çözeltinin özgül çevirmesi yavaşça $+52,7^{\circ}$ 'ye yükselir. Çevirmedeki, bir denge değerine doğru gerçekleşen bu değişime **mutarotasyon** denir.

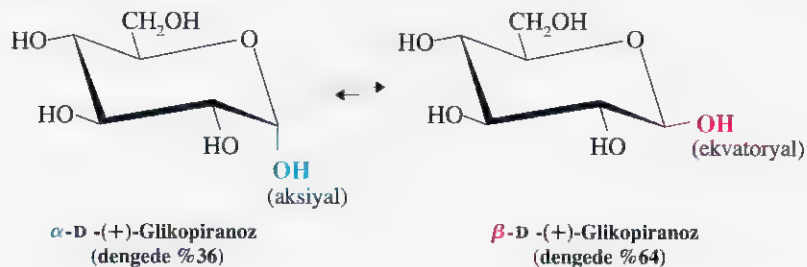
Bu mutarotasyon için bir açıklama, D-(+)-glikozun açık zincir şekliyle halkalı yarı-asetallerin α ve β şekilleri arasındaki bir dengenin varlığında bulunabilir.



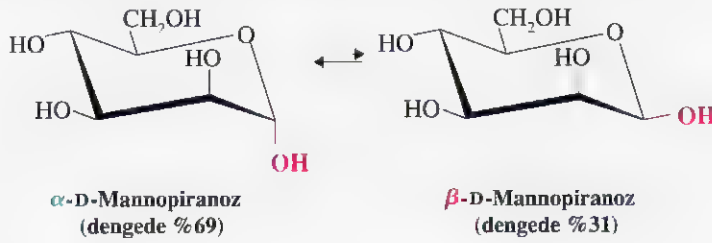
X-ışınları analizleri ile, adı D-(+)-glikozun anomerik karbon atomunda α konfigürasyona sahip olduğu; daha yüksek sıcaklıkta eriyen şeklin ise β konfigürasyonuna sahip olduğu saptanmıştır.

Dengedeki çözelti içerisinde D-(+)-glikozun açık zincir şeklinin derişimi çok azdır. D-(+)-Glikoz çözeltileri, karbonil grubu ile ilgili gözlenebilen UV ve İR soğurma bandları vermezler. D-(+)-glikoz çözeltileri Schiff reaktifiyle (pozitif test için, bir yarı-asetalden çok serbest aldehit grubunun nispeten yüksek derişimini gerektiren özel bir reaktif) negatif test verirler.

Açık zincir şeklinin derişiminin ihmal edilebilir olduğu kabul edilerek ve aşağıdaki şekilde verilen özgül çevirmeler kullanılarak, α ve β anomerlerin dengede yüzdeleri hesaplanabilir. Bu yüzdeler, α anomer %36 ve β anomer %64, β -D-(+)-glikopiranozun daha kararlı olmasıyla uyum içindedir. Bu, yalnız ekvatoryal grup içeren bir yapıdan bekleyebileceğimiz bir durumdur.



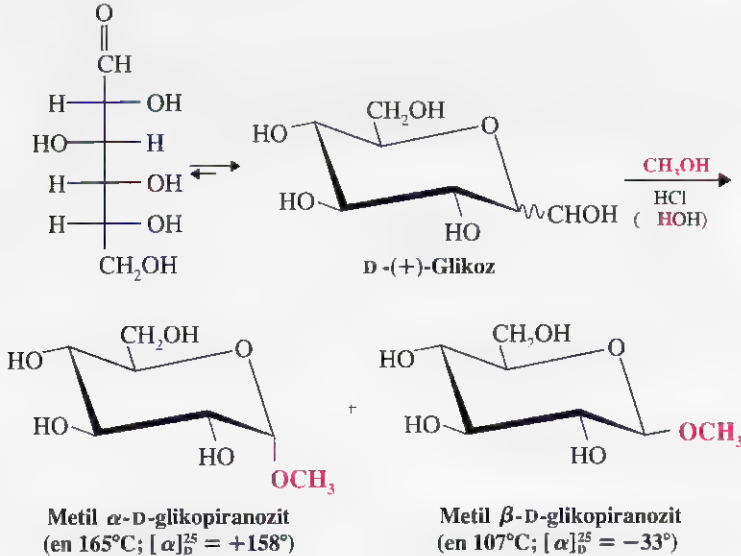
Bununla birlikte, bir piranozon β anomeri her zaman daha kararlı değildir. D-Mannoz-da denge α anomeri yeğler ve bu sonuç *anomerik etki* olarak adlandırılır.



Anomerik etkilerin iki elektronegatif oksijen atomunun etkileştiği konformasyonel durumlardan kaynaklandığını söylemenin dışında daha ileri bir tartışmaya girmeyeceğiz. Bir anomerik etki, hidroksil veya alkoksil grupları gibi bir elektronegatif süstitüentin çoğu kez aksiyal konumu tercih etmesine yol açar.

22.4 GLIKOZİT OLUŞUMU

Glikozun metanoldeki çözeltisi içerisinde az miktarda hidrojen klorür gazı geçirildiğinde anomerik metil asetallerin olduğu bir tepkime meydana gelir.

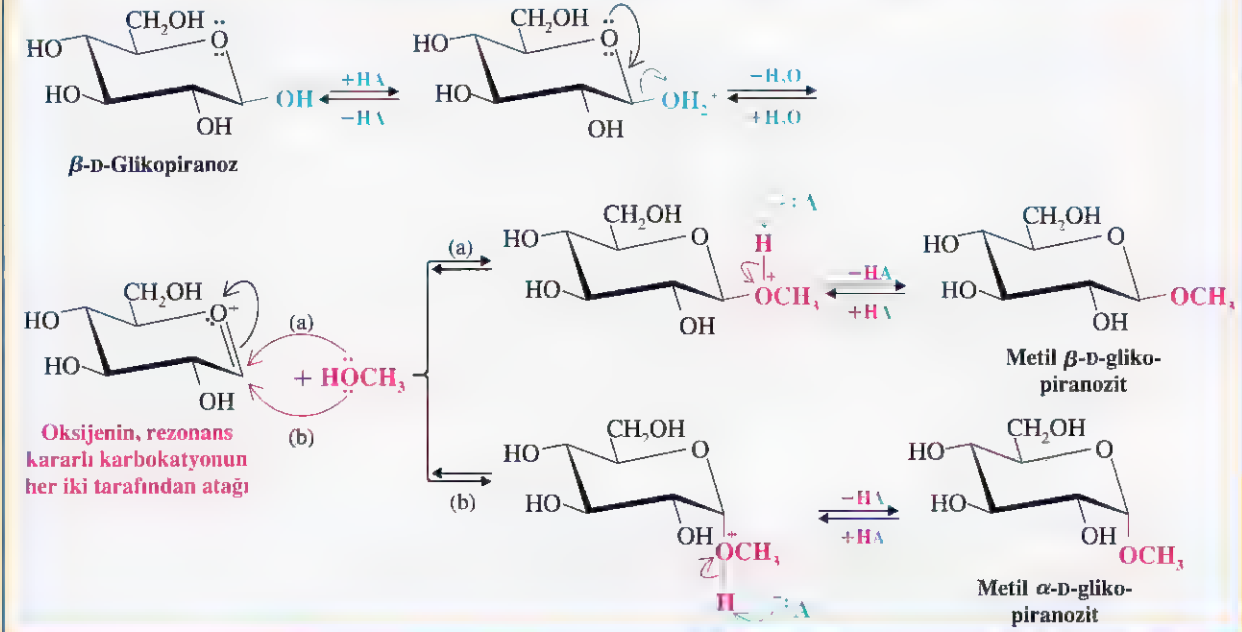


Karbohidrat asetallerine genellikle *glikozitler* denir (izleyen mekanizmaya bakınız) ve glikozun bir asetalı de bir *glikozittir*. (Mannozun asetalleri *mannozitler*, fruktozun asetalleri *fruktozitler* ve benzerleri.) Yukarıda gösterilen metil D-glikozitler altı üyeli halkalara sahiptirler (Alt bölüm 22.2C) ve buna uygun olarak da metil α -D-glikopiranozit ve metil β -D-glikopiranozit olarak adlandırılırlar.

Glikozitlerin oluşum mekanizması (keyfi olarak β -D-glikopiranozdan başlayarak) aşağıdaki gibidir:

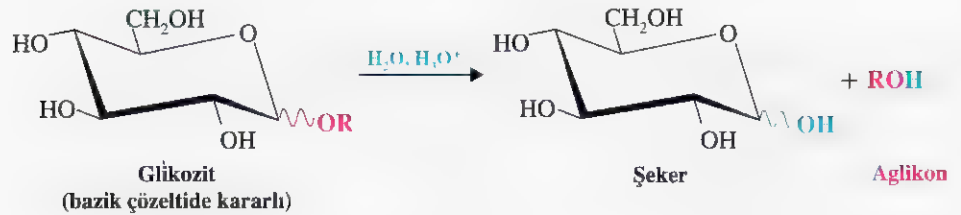
Tepkime için Bir Mekanizma

Bir Glikozit Oluşumu



Alt bölüm 16.7C'deki asetal oluşumu mekanizmasını gözden geçirin ve burada verilen basamaklarla karşılaştırınız. İkinci basamakta oluşan karbokatyonun kararlılık kazanmasında bitişik oksijen atomunun elektron çiftinin oynadığı önemli role dikkat ediniz.

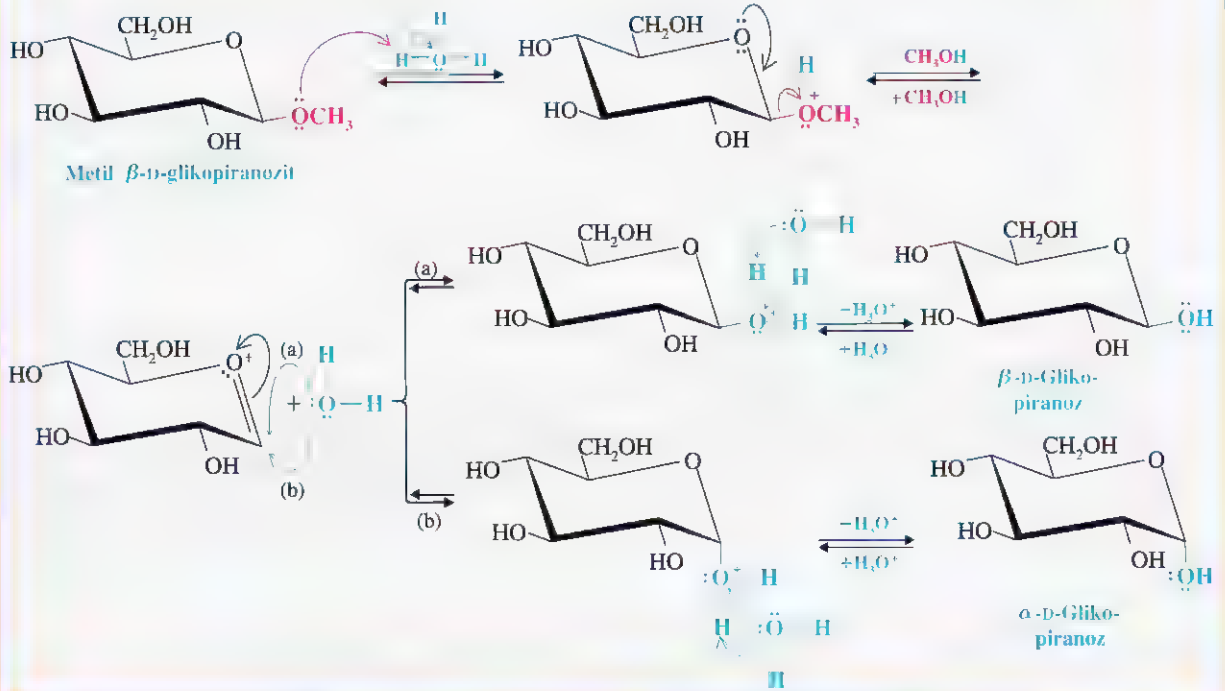
Glikozitler, asetaller oldukları için bazik çözeltilerde kararlıdır. Buna karşılık glikozitler, asidik çözeltilerde şeker ve alkol vermek üzere hidroliz olurlar (çünkü yine asetallere dönüşmüşlerdir, Alt bölüm 16.7). Bir glikozitin hidroziyle elde edilen alkole **aglikon** denir.



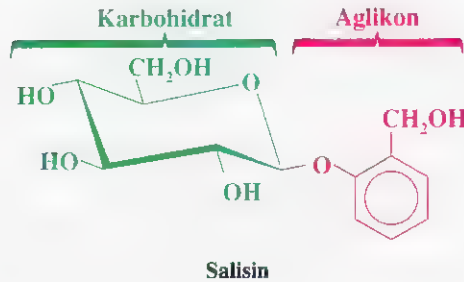
Örneğin, metil β -D-glukopiranozitin sulu çözeltisi asidik yapıldığında, glikozit, D-glukozun her iki piranoz şeklinin bir karışımını vermek üzere hidrolize uğrar (dengede az miktarda açık zincir şekli de bulunur).

Tepkime için Bir Mekanizma

Bir Glikozitin Hidrolizi



Glikozitler, henüz incelediğimiz bu metil glikozitler kadar basit ya da oldukça fazla karmaşık olabilirler. Pek çok doğal bileşik glikozittir. Bir örnek olarak, söğüt ağacı kabuklarında bulunan bir bileşik olan *salisin* verilebilir.



Çok eski Yunanlılar zamanında söğüt kabuğundan hazırlanan maddeler ağrıların giderilmesinde kullanılmışlardır. Sonunda kimyacılar, salisini söğüt kabuklarından ve diğer bitkisel kaynaklardan izole ettiler ve söğüt kabuklarından hazırlanan maddenin ağrı dindirici etkisinin bundan kaynaklandığını gösterebildiler. Salisin, salisilik asite çevrilebilir ve bu da en yaygın modern ağrı kesici olarak kullanılan *aspirine* dönüştürülebilir (Alt bölüm 21.8).

Problem 22.3 ➤ (a) Salisin, seyreltik HCl ile etkileştirilirse hangi ürünler oluşur? (b) Bunların oluşum tepkimeleri için bir mekanizma tasarlayınız.

Problem 22.4 ➤ D-Glikozu, etil α -D-glikopiranozit ve etil β -D-glikopiranozit karışımına nasıl dönüştürürsünüz? Oluşum mekanizmalarındaki tüm basamakları gösteriniz.

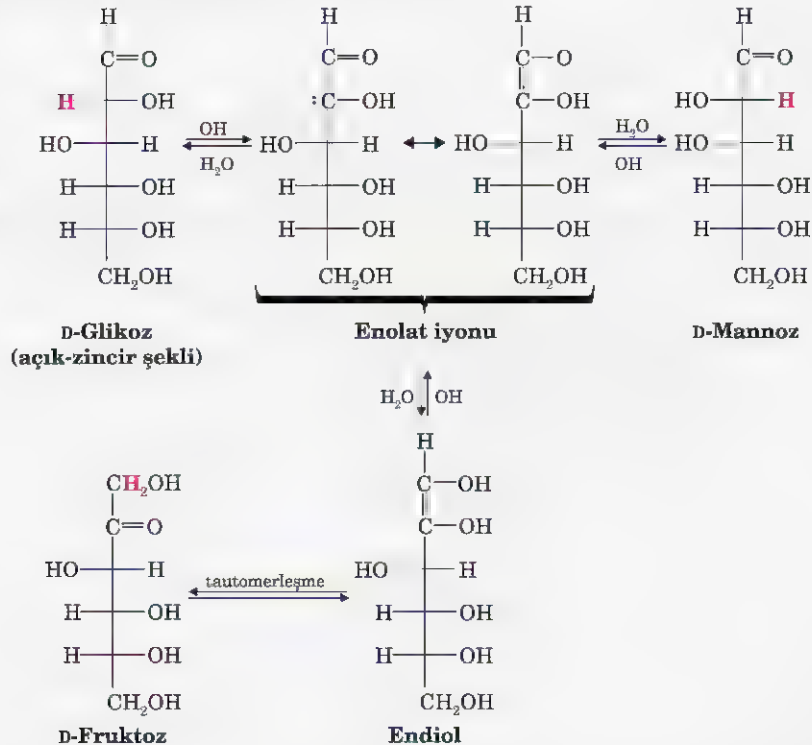
Problem 22.5 ➤ Nötr ve bazik sulu çözeltilerinde, glikozitler mutarotasyon göstermezler. Buna karşılık çözeltiler asidik yapırsa, glikozitler mutarotasyon gösterirler. Bunun niçin olduğunu açıklayınız.

22.5 MONOSAKKARİTLERİN DİĞER TEPKİMLERİ

22.5A Enolleşme, Tautomerleşme, ve İzomerleşme

Monosakkaritleri sulu bazlarda çözmek onları enolleşmeye uğratar ve bir seri keto-enol tautomerleşmeyle izomerleşmelere yol açar. Örneğin kalsiyum hidroksit içeren bir D-glikoz çözeltisi birkaç gün beklemeye bırakılırsa, bundan D-fruktoz ve D-mannozu da içeren birçok ürün izole edilebilir (Şekil 22.5). İki Hollandalı kimyacının 1895'te bunu keşfetmeleri anısına bu tür tepkimeler, **Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein dönüşümleri** olarak adlandırılırlar.

Şekil 22.5 Monosakkaritler sulu bazlar içerisinde konulduklarında enolat iyonları ve endioller üzerinden izomerleşirler. Burada, D-glikozun D-mannoz ve D-fruktoza nasıl izomerleştiği gösterilmektedir.

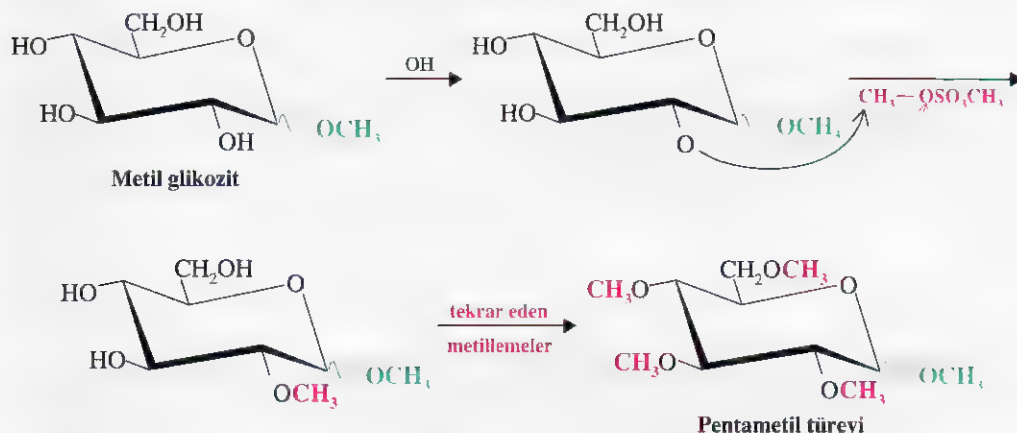


Monosakkaritlerle tepkime yürütüldüğünde genellikle bu tür izomerleşmelerin önlenmesi ve böylece stereomerkezlerin tamamının stereokimyasının korunması önem-

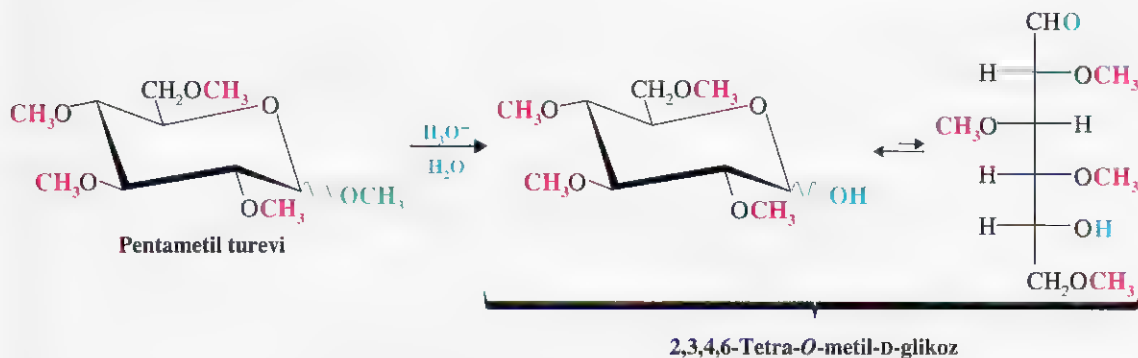
lidir. Bunu yapmanın bir yolu monosakkariti önce metil glikozite çevirmektir. Aldehit grubu artık bir asetale dönüştüğünden ve asetaller de sulu bazlarda kararlı olduklarından bazik ortamda bu tepkimeleri güvenle yürütebiliriz.

22.5B Eterlerin Oluşumu

Bir metil glikozit, sulu sodyum hidroksitte dimetil sülfatın aşırısıyla etkileştirilerek pentametil türevine dönüştürülebilir. Bu tepkime sadece çok yönlü bir Williamson tepkimesidir (Alt bölüm 11.15B). Monosakkaritlerin hidroksil grupları herhangi bir alkolünkinden daha asidiktir, çünkü monosakkaritler bir çok elektronegatif oksijen atomu içerirler ve her biri yanındaki hidroksil grubu için elektron çekici bir etki gösterir. Sulu NaOH'de hidroksil grupları alkoksit iyonlarına çevirilirler ve bunların her biri dimetil sülfatla S_N2 tepkimesine girerek metil eter verirler. Bu işleme *tümünden metilleme* denir.



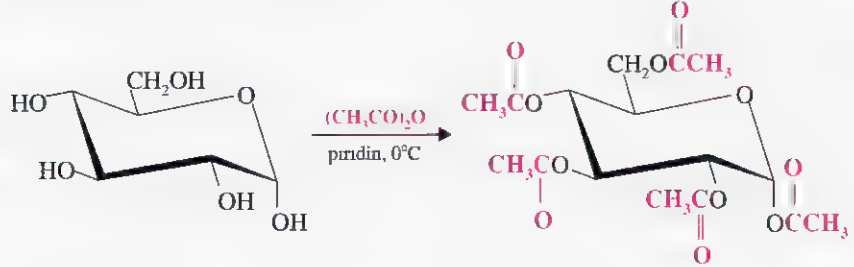
Pentametil türevinin C2, C3, C4, ve C6'daki metoksi grupları normal eter gruplarıdır. Sonuç olarak bu gruplar, seyreltik sulu asitlerde kararlıdır. (Eterleri kırmak için değişik HBr veya HI ile ısıtmak gerekir, Alt bölüm 11.16.) Bununla birlikte C1'deki metoksi grubu diğerlerinden farklıdır, çünkü o, asetal bağının bir kısmıdır (bir glikozittir). Bu nedenle pentametil türevinin seyreltik sulu asitle etkileştirilmesi bu glikozitik metil grubunun hidrolizine yol açar ve 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glikoz oluşur. (Bu *O*, oksijen atomuna bağlı metil gruplarını belirtir.)



Glikozun halkalı yarı-asetal bağının başlangıçtaki bir kısmı olması nedeniyle, açık zincirin C5'indeki oksijenin bir metil grubu taşımadığına dikkat ediniz.

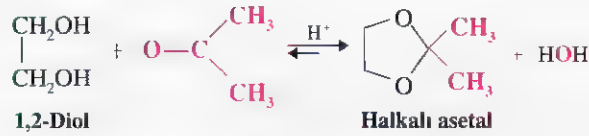
22.5C Esterlere Dönüşüm

Bir monosakkaritin, asetik anhidritin aşırısı ve bir zayıf bazla (piridin veya sodyum asetat) etkileştirilmesi anomerik hidroksil de dahil olmak üzere tüm hidroksil gruplarını ester gruplarına dönüştürür. Eğer tepkime düşük sıcaklıkta yapılırsa (örneğin 0°C) stereoözü olarak yürür ve α -anomer, α -asetat; β -anomer ise β -asetat verir.

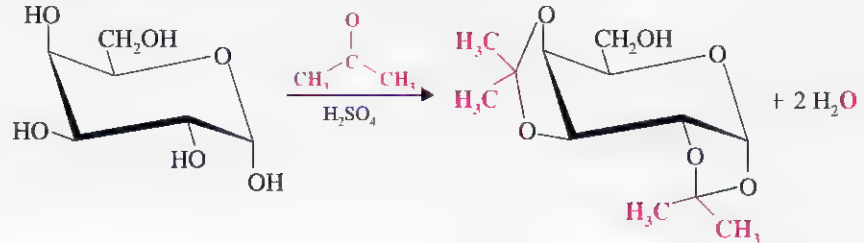


22.5D Halkalı Asetallere Dönüşüm

Alt bölüm 16.7C'de aldehit ve ketonların açık zincirli 1,2-diollerle tepkimeye girerek **halkalı asetaller** verdiklerini öğrenmiştik.



1,2-Diol, monosakkaritlerde olduğu gibi bir halkaya bağlıysa **halkalı asetallerin oluşumu sadece komşu hidroksil grupları birbirine cis olduklarında gerçekleşir.** Örneğin, α -D-galaktopiranoz asetonla aşağıdaki şekilde etkileşir.



Halkalı asetal oluşumu, molekülün diğer kısımlarında tepkimeler yapılırken bir şekerin belirli hidroksil gruplarını korumak için kullanılabilir. Bunların örneklerini Problem 22.19, 22.41 ve 22.42 de ve Bölüm 25'te göreceğiz. Asetondan oluşan asetallere **asetonitler** denir.

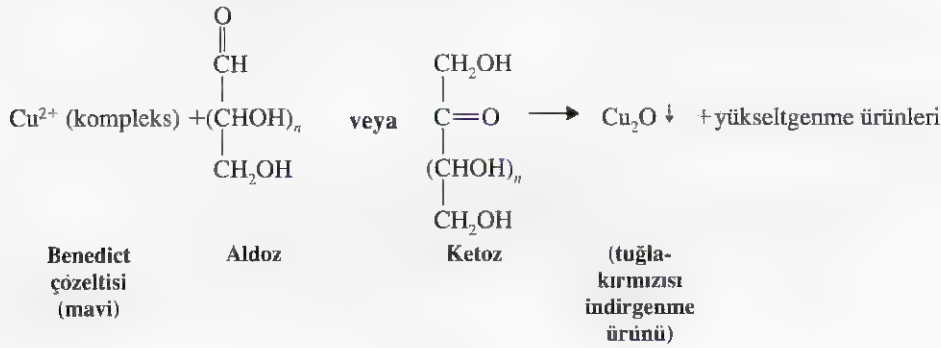
22.5 MONOSAKKARİTLERİN YÜKSELTGENME TEPKİMLERİ

Yükseltgeme reaktiflerinden birçoğu, karbohidratların yapılarının aydınlatılmasında fonksiyonel gruplarının belirlenmesi için ve sentezlerde kullanılırlar. Bunların en önemlileri (1) Benedict veya Tollens reaktifleri, (2) bromlu su, (3) nitrik asit ve (4) periyodik asittir. Bu reaktiflerden her biri monosakkaritlere etkileştiklerinde farklı ve genellikle özgü bir etki gösterirler. Şimdi bu etkilerin neler olduğunu göreceğiz.

22.6A Benedict ve Tollens Reaktifleri: İndirgen Şekerler

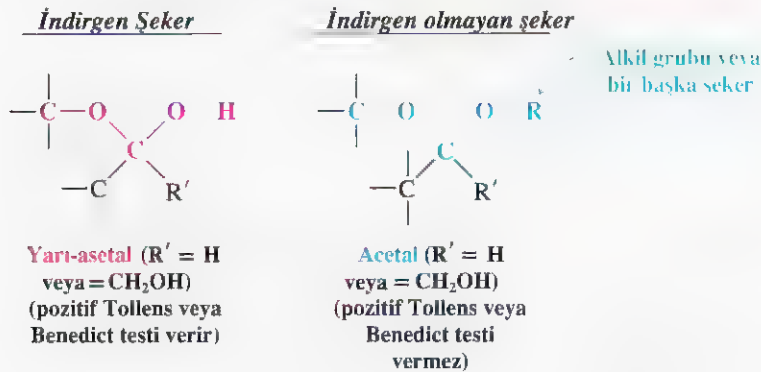
Benedict reaktifi (bakır(II) sitrat kompleksi iyonları içeren bazik bir çözelti) ve Tollens çözeltisi [$\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$] yükseltger ve böylece *aldozlar* ve *ketoalar* ile pozitif testler verirler. Bu deneyler, aldolar ve ketoalar başlıca halkalı yarı-asetal yapısında olsalar bile pozitiftir.

Tollens'in gümüş aynası testinin uygulanışını Altbölüm 16.13'te gördük. Benedict çözeltisi ve benzeri Fehling çözeltisi (bakır(II) tartarat kompleks iyonu içerir) bir aldolu yükselttiklerinde tuğla kırmızısı rengindeki Cu_2O çökeğini verirler. [Bazik çözeltide ketoalar aldolarla dönüşür (Altbölüm 22.5A) ve sonra bakır(II) komplekslerince yükseltgenirler.] Bakır(II) tartarat ve sitrat çözeltileri mavi olduklarından tuğla kırmızısı çökeğin görünüşü açıktır ve pozitif testin belirlenmesinde hata olmaz.



Tollens veya Benedict çözeltileriyle pozitif test veren şekerler **indirgen şekerler** olarak bilinirler ve bir *yarı-asetal grubu* içeren bütün karbohidratlar pozitif test verirler. Sulu çözeltilerde bu yarı-asetaller, dengede, nispeten az ama ihmal edilemeyecek bir derişimde halkalı olmayan aldehytler veya α -hidroksi ketonlar şeklinde bulunurlar. Bunlar yükseltgenmeye uğrar, daha fazla aldehyt veya α -hidroksi keton oluşturmak üzere denge bozulur ve daha sonra bir reaktant tükeninceye kadar yükseltgenme böyle sürer.

Yalnızca asetal grupları içeren karbohidratlar Benedict ve Tollens çözeltileriyle pozitif test vermezler ve bunlar *indirgen olmayan şekerler* olarak adlandırılırlar. Asetaller, test reaktiflerinin bazik sulu ortamlarında aldehytler veya α -hidroksi ketonlarla denge oluşturmazlar.

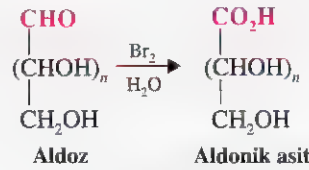


α -D-Glikopiranoz (D-glikoz) ve metil α -D-glikopiranoziti nasıl ayırt etmeyi < **Problem 22.6** düşünürsünüz?

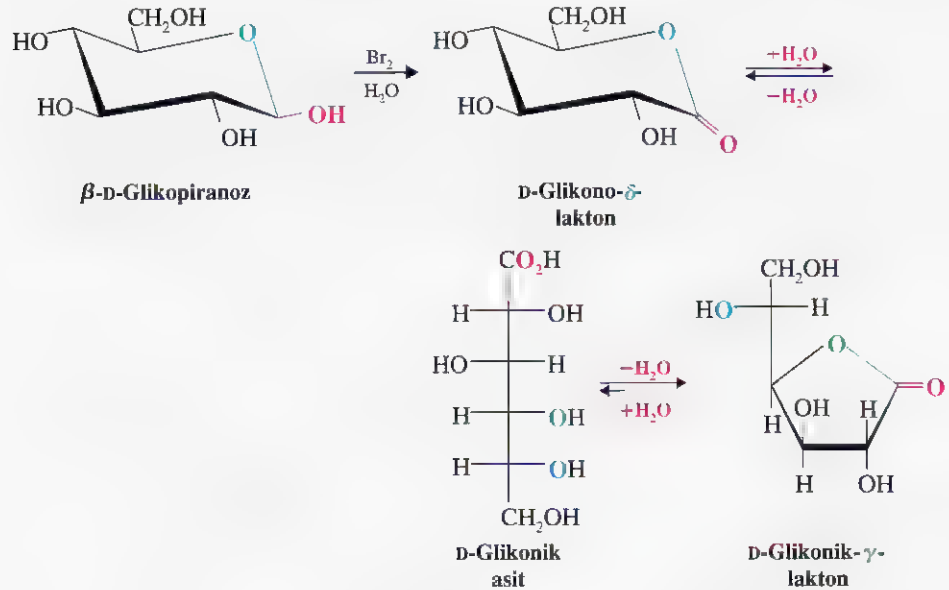
Benedict ve Tollens reaktiflerinin teşhis aracı olarak bazı kullanımları varsa da [Benedict çözeltisi kanda veya idrarda indirgen şekerlerin (glikoz olarak belirtilen) kantitatif tayininde de kullanılabilir] bu reaktiflerin hiç biri karbohidrat yükseltgenmelerinde sentetik amaçlı olarak kullanışlı değildir. Her iki reaktifle de yükseltgenmeler bazik çözeltide meydana gelir ve *bazik çözeltide şekerler izomerleşmelerle sonuçlanan bir dizi karmaşık tepkimelere uğrarlar* (Alt bölüm 22.5A).

22.6B Bromlu Su: Aldonik Asitlerin Sentezi

Monosakkaritler zayıf asidik çözeltide izomerleşme ve parçalanma tepkimelerine uğramazlar. Bu nedenle su içerisindeki brom (pH 6,0) sentetik amaçlara uygun bir yükseltgeme reaktifidir. Bromlu su, —CHO grubunu seçimli olarak $\text{—CO}_2\text{H}$ grubuna yükseltgeyen genel bir reaktifdir. Bu, bir aldozu bir aldonik asite çevirir.

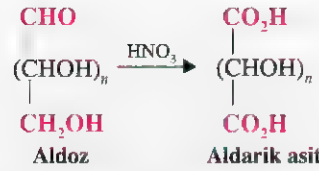


Aldopiranozlarla yapılan deneyler tepkimenin gerçek yürüyüşünün yukarıda açıklanandan çok daha karmaşık olduğunu göstermiştir. Bromlu su özel olarak β anomeri yükseltger ve oluşan başlangıç ürünü bir δ -aldonolaktondur. Bu bileşik aldonik aside hidrolizlenebilir ve ardından halka kapanmasıyla bir δ -aldonolakton oluşturur.

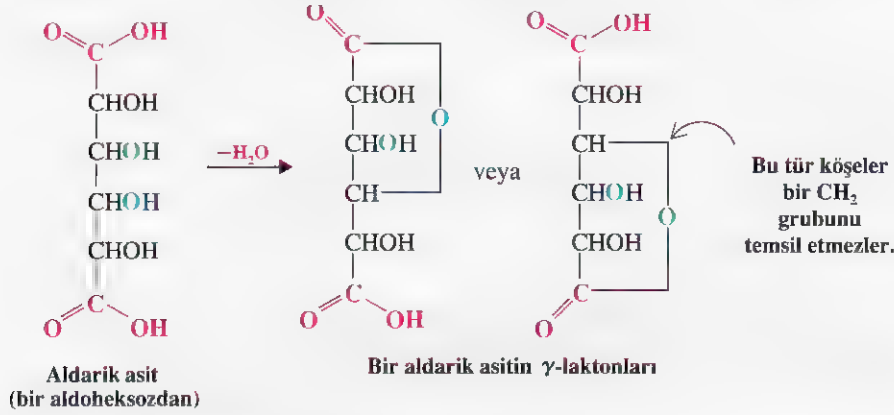


22.6C Nitrik Asit Yükseltgenmesi: Aldarik Asitler

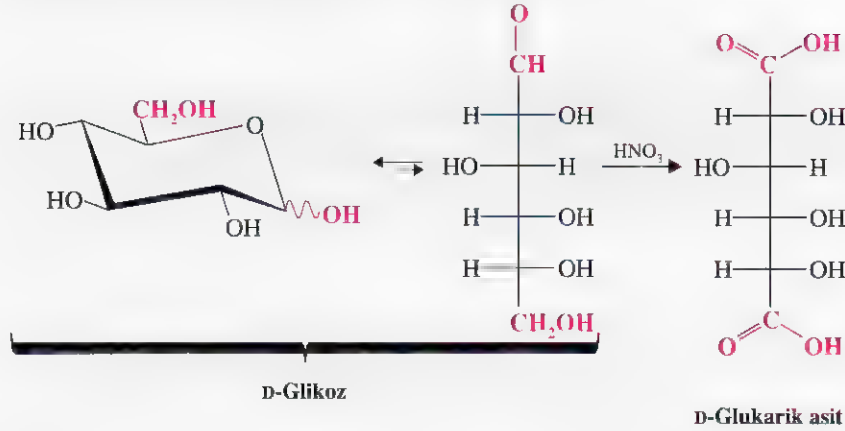
Seyreltik nitrik asit—bromlu sudan daha güçlü bir yükseltgen—bir aldozun hem —CHO grubunu hem de uç $\text{—CH}_2\text{OH}$ grubunu $\text{—CO}_2\text{H}$ gruplarına yükseltger. Bu dikarboksilik asitler *aldarik asitler* olarak bilinirler.



Bir aldozun aldarik aside yükseltgenmesinde bir laktonun ara ürün olup olmadığı bilinmiyor ancak aldarik asitler kolaylıkla γ - ve δ -laktonlar oluştururlar.

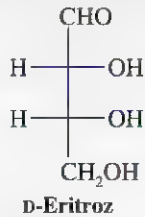


D-Glikozdan elde edilen aldarik asite D-glukarik asit* denir.



Problem 22.7

- D-Glukarik asitten optikçe aktiflik bekler misiniz?
- D-Mannozun nitrik asitle yükseltgenmesinden elde edilen aldarik asitin (mannarik asit) açık zincir yapısını yazınız.
- Mannarik asitin optikçe aktif olmasını bekler misiniz?
- D-Eritozdan hangi aldarik asiti elde etmeyi beklersiniz?



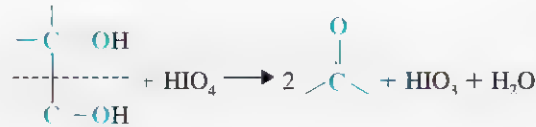
* Bir aldarik asit için olan eski terimler *glukarik asit* ve *sakkarik asit*dir.

- (e) (d) deki aldarik asit optikçe aktiflik gösterir mi?
- (f) D-Eritrozun bir diastereomeri olan D-treoz nitrik asit yükseltgenmesine tabi tutulursa optikçe aktif bir aldarik asit verir. D-Treozun ve nitrik asit yükseltgenme ürününün Fischer izdüşüm formüllerini yazınız.
- (g) D-Eritroz ve D-treozdan elde edilen aldarik asitlerin adları nedir? (Altbölüm 5.14A'ya bakınız)

Problem 22.8 ➤ D-Glukarik asit laktonlaşmaya uğrayarak farklı iki γ -lakton verir. Bunların yapıları nasıldır?

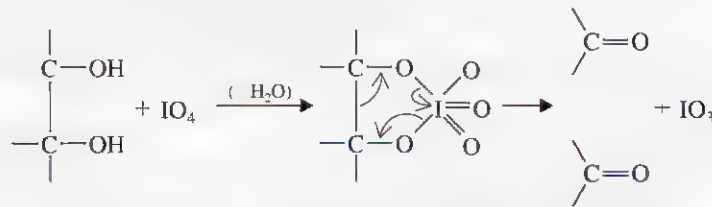
22.6D Periyodat Yükseltgenmeleri: Polihidroksi Bileşiklerinin Yükseltgemeli Bölünmeleri

Bitişik atomlarında hidroksil grupları içeren bileşikler sulu periyodik asitle (HIO_4) etkileştiklerinde yükseltgen bölünmeye uğrarlar. Tepkime karbon-karbon bağlarını kırar ve karbonil bileşikler (aldehitler, ketonlar veya asitler) oluşturur. Tepkimenin stökiyometrisi şöyledir:



Tepkime genellikle kantitatif verimle gerçekleştiğinden karbonil ürünlerinin yapılarının belirlenmesinin yanısıra tepkimede harcanan periyodik asitin kaç eşdeğer mol olduğu ölçülerek çoğu kez değerli bilgiler edinilebilir.*

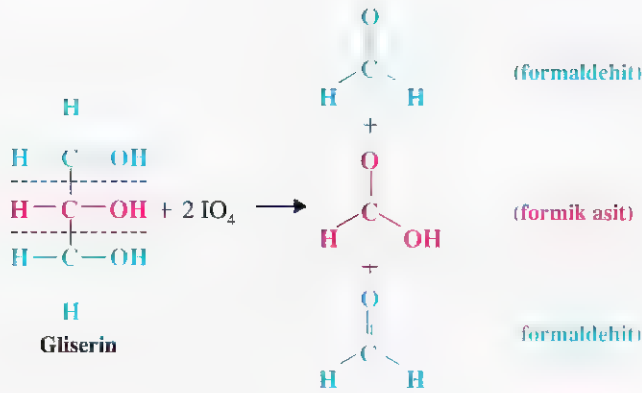
Periyodat yükseltgenmelerinin halkalı bir ara ürün üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir:



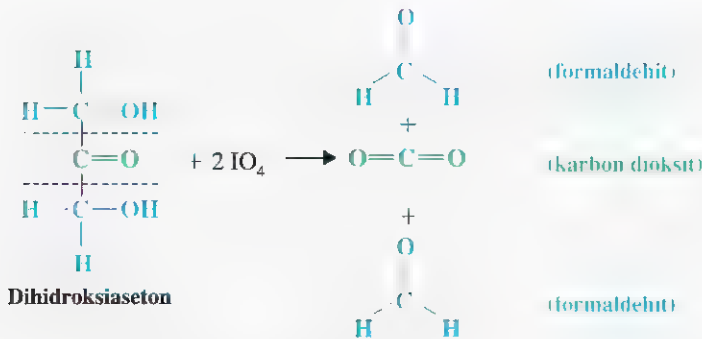
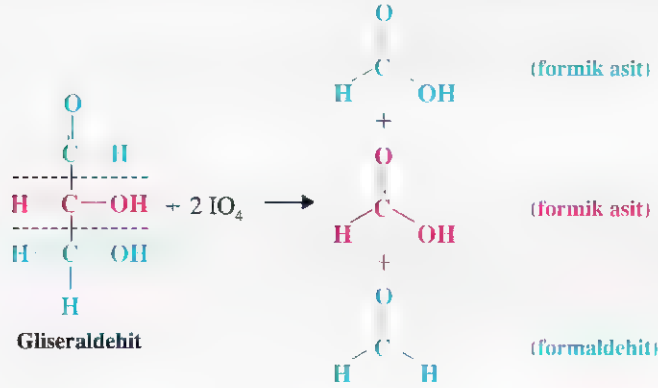
Periyodik asitin karbohidrat kimyasında kullanılışını tartışmadan önce, bazı basit örnekler üzerinde tepkimenin yürüyüşünü açıklamalıyız. Periyodat yükseltgenmelerinde kırılan her bir $\text{C}-\text{C}$ bağına karşılık her karbondan bir $\text{C}-\text{O}$ bağının oluştuğuna dikkat ediniz.

1. Üç veya daha çok $-\text{CHOH}$ grubu bitişik olduğu zaman içtekiler *formik* asit olarak elde edilir. Örneğin gliserinin periyodat yükseltgenmesi iki eşdeğer mol formaldehit ve bir eşdeğer mol formik asit oluşturur.

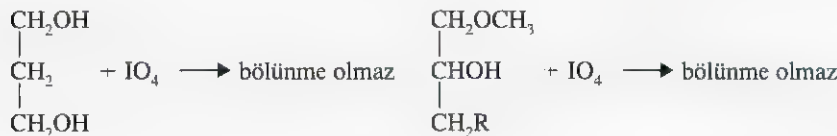
* Kurşun tetraasetat, $\text{Pb}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4$, reaktifi periyodik asitinkine benzer bölünme tepkimesi verir. İki reaktif bir birinin tamamlayıcısıdır; periyodik asit sulu çözeltilerde, kurşun tetraasetat ise organik çözeltilerde iyi sonuç verir.



2. Yükseltgemeli bölünme, bir —OH grubu bir aldehit veya ketonun (asit veya esterin değil) karbonil grubuna komşu olduğunda da meydana gelir. Gliseraldehit, iki eşdeğer mol formik asit ve bir eşdeğer mol formaldehit verir. Buna karşılık dihidroksiaseton iki eşdeğer mol formaldehit ve bir eşdeğer mol karbondioksit verir.



3. Periyodik asit, hidroksil grubu —CH₂— grubuyla ayrılmış bileşikler ve hidroksil grubu eter veya asetal fonksiyonel grubuna bitişik olan bileşikler bölmez.



Problem 22.9 ➤ Uygun miktarda periyodik asitle etkileştirildiklerinde aşağıdaki bileşiklerin her birinden hangi ürünlerin oluşmasını beklersiniz? Her birinde kaç eşdeğer mol HIO_4 harcanır?

(a) 2,3-Bütandiol

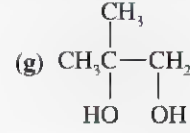
(b) 1,2,3-Bütantriol

(c) $\text{CH}_2\text{OHCHOHCH}(\text{OCH}_3)_2$

(d) $\text{CH}_2\text{OHCHOHCOCH}_3$

(e) $\text{CH}_3\text{COCHOHCOCH}_3$

(f) *cis*-1,2-Siklopentandiol

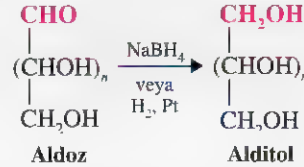


(h) D-Eritroz

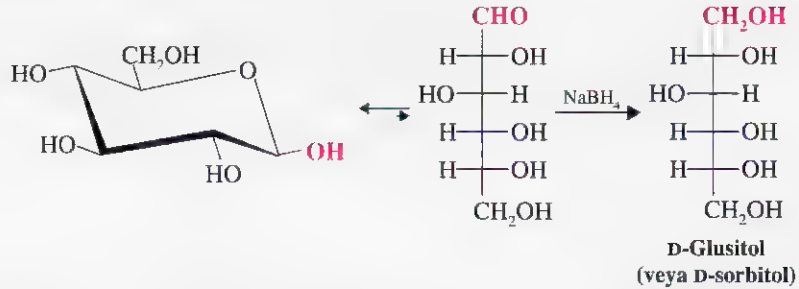
Problem 22.10 ➤ Bir aldoheksoz ve ketoheksozun ayırt edilmesinde periyodik asidin nasıl kullanılabileceğini gösteriniz. Her birinden hangi ürünler oluşur ve kaç eşdeğer mol HIO_4 harcanır?

22.7 MONOSAKKARİTLERİN İNDİRGENMESİ: ALDİTOLLER

Aldozlar (ve ketozlar) sodyum borhidrülle *alditoller* denilen bileşiklere indirgenebilirler.



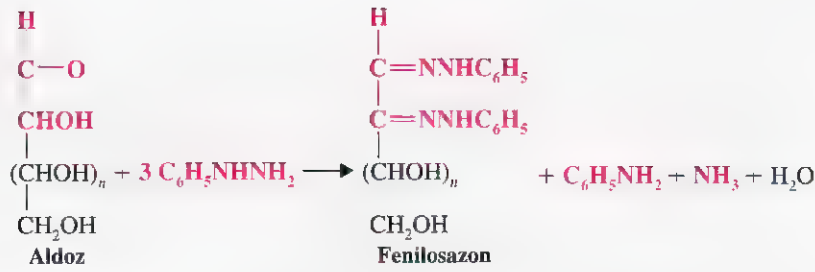
Örneğin D-glikozun indirgenmesi D-Glucitol verir.



Problem 22.11 ➤ (a) D-Glucitolün optikçe aktif olmasını bekler misiniz? (b) *Optikçe aktif olmayan alditoller* veren tüm D-aldoheksozların Fischer izdüşüm formüllerini yazınız.

22.8 MONOSAKKARİTLERİN FENİLDİRAZİNLE TEPKİMLERİ: OSAZONLAR

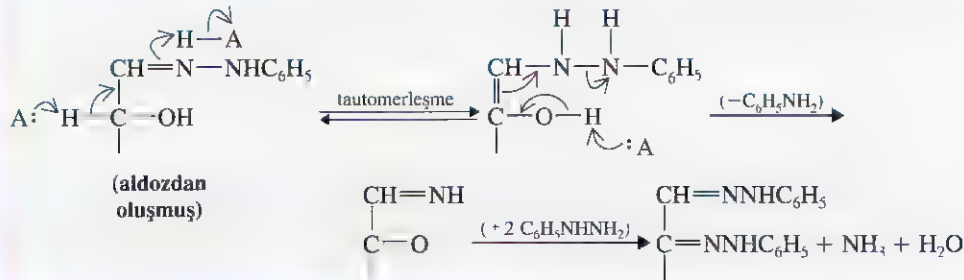
Bir aldozun aldehit grubu, hidroksilamin ve fenilhidrazin gibi karbonil reaktifleriyle tepkime verir (Alt bölüm 16.8). Hidroksilaminle ürün, beklenen oksimdir. Bununla birlikte yeterli fenilhidrazin varsa üç eşdeğer mol fenilhidrazin harcanarak C2 de ikinci bir fenilhidrazon grubu oluşur. Ürün bir *fenilosazon*dur. Fenilosazonlar kolayca kristalleşirler (şekerlerin aksine) ve şekerlerin tanınmasında yararlı türevlerdir.



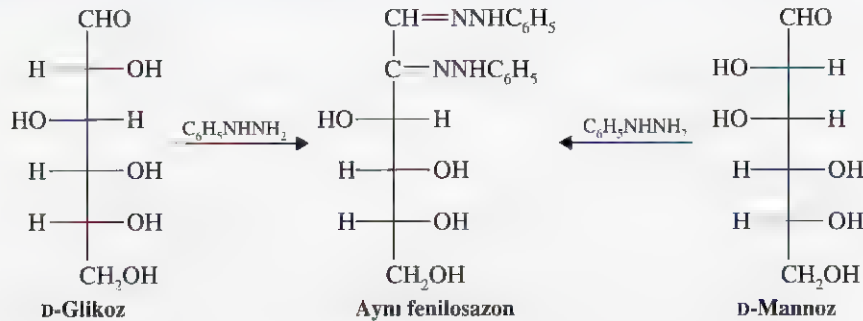
Osazon oluşumunun mekanizması, muhtemelen, $\text{C}=\text{O}$ grubuna çok benzer şekilde davranan $\text{C}=\text{N}$ grubunun bir enolün azota uyarlanmış bir seri tepkimesine dayanır.

Tepkime için Bir Mekanizma

Fenilosazon Oluşumu



Osazon oluşumu C2'deki stereomerkezin kaybolmasıyla sonuçlanır, fakat diğer stereomerkezleri etkilemez; örneğin D-Glikoz ve D-mannoz aynı fenilosazonu verirler.



Bu deney ilk kez Emil Fischer tarafından yapıldı ve Fischer, D-glikoz ile D-mannozun C3, C4 ve C5'te aynı konfigürasyona sahip olduklarını gösterdi. Sadece bir karbondaki konfigürasyonda farklılık gösteren diastereomerik aldozlara (D-glikoz ve D-mannoz gibi) epimerler denir. Genel olarak, sadece bir tek stereomerkezin konfigürasyonunda farklılık gösteren diastereomer çiftleri **epimerler** olarak adlandırılabilirler.

- Problem 22.12** ➤ D-Fruktoz, D-glikoz veya D-mannozun epimeri olmamasına rağmen (D-fruktoz bir ketoheksozdur), her üçü de aynı fenilosazonu verir. (a) Fischer izdüşüm formüllerini kullanarak fruktozun fenilhidrazinle verdiği tepkime için bir denklem yazınız. (b) Bu deney D-fruktozun stereokimyası hakkında nasıl bir bilgi verir?

22.9 MONOSAKKARİTLERİN SENTEZİ VE KÜÇÜLTÜLMESİ

22.9A Kiliani-Fischer Sentezi

Heinrich Kiliani (Freiburg, Almanya) 1885'te, bir aldozun hidrojen siyanür katılması ve ardından epimerik siyanohidrinlerin hidroliziyle bir fazla sayıda kartona sahip epimerik asitlere dönüştürülebileceğini buldu. Daha sonra Fischer, aldonik asitlerden elde edilen aldolaktanların aldolara indirgenebileceğini göstererek bu yöntemi geliştirdi. Bugün bir aldozun karbon zincirinin uzatılması şeklindeki bu yöntem Kiliani Fischer sentezi olarak biliniyor.

Kiliani-Fischer sentezini Şekil 22.6'daki D-gliseraldehitten (bir aldotrioz) D-treoz ve D-eritrozun (aldotetrozlar) senteziyle gösterebiliriz.

Gliseraldehite hidrojen siyanürün katılması yeni bir stereomerkez oluşturması nedeniyle iki epimerik siyanohidrin verir. Siyanohidrinler kolaylıkla ayrılabilir (diastereomer olduklarından) ve her biri hidroliz, asitlendirme, laktonlaştırma ve Na-Hg ile pH 3-5'te indirgemeye bir aldoza dönüştürülebilir. Bir siyanohidrin, sonuç olarak, D-(-)-eritroz verirken diğeri D-(-)-treoz verir.

Kiliani Fischer senteziyle elde ettiğimiz aldotetrozların her ikisinin de D-şekerler olduğundan emin olabiliriz, çünkü başlangıç bileşiğimiz D-gliseraldehittir ve bunun stereomerkezi sentezden etkilenmez. Kiliani-Fischer sentezinde hangi aldotetrozun, Fischer izdüşümünde, her iki —OH grubunun da sağda olduğunu ve hangisinin üstteki —OH grubunun solda olduğunu henüz bilemeyiz. Buna karşın her iki aldotetrozu da aldarik asitlere yükseltirsek biri [D-(-)-treoz] *optikçe aktif* ürün verirken diğeri [D-(-)-eritroz] *optikçe inaktif* (mezo) ürün verecektir (Problem 22.7 ye bakınız).

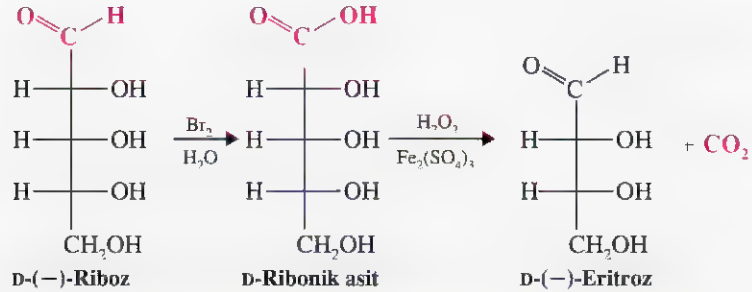
- Problem 22.13** ➤ (a) L-(+)-Treoz ve L-(+)-eritrozun yapıları nasıldır? (b) Kiliani-Fischer sentezinde bunları elde etmek için hangi aldotriozu kullanmanız gerekir?

- Problem 22.14** ➤ (a) D-(-)-Eritrozdan başlayarak epimerik aldopentozların Kiliani-Fischer sentezlerini tasarlayınız (Fischer izdüşümlerini kullanınız). (b) Elde edilmiş olan epimerik aldopentozlar D-(-)-arabinoz ve D-(-)-ribozdur. D-(-)-Ribozun nitrik asit yükseltgenmesi optikçe aktif olmayan bir aldarik asit verirken benzer şartlarda D-(-)-arabinoz optikçe aktif bir ürün verir. Sadece bu bilginin ışığında hangi Fischer izdüşümü D-(-)-arabinozu ve hangisi D-(-)-ribozu gösterir.

- Problem 22.15** ➤ D-(-)-Treozun Kiliani-Fischer sentezine uygulanması diğer iki epimerik aldopentoz olan D-(+)-ksiloz ve D-(-)-liksoz verir. D-(+)-Ksiloz yükseltgenerek (nitrik asitle)

22.9B Ruff Küçültülmesi

Kiliani-Fischer sentezi bir aldozun zincirini bir karbon atomu uzatmak için kullanılabilir; Ruff küçültülmesi* ise zinciri bir birim kısaltmak için kullanılabilir. Ruff küçültülmesi (1) bir aldozun bromlu su kullanılarak aldonic aside yükseltgenmesini ve (2) aldonic asitin bir sonraki küçük aldoza, hidrojen peroksit ve demir(III) sülfat ile yükseltgen de-karboksilasyonunu içerir. Örneğin D-(–)-riboz, D-(–)-eritroza küçültülebilir.



Problem 22.17 ➤ Sütte bulunan bir dissakkarit olan *laktozun* hidroliziyle bir aldohexoz olan D-(+)-galaktoz elde edilebilir. D-(+)-Galaktoz nitrik asitle etkileştirildiğinde optikçe inaktif bir aldarik asit verir. D-(+)-Galaktoz Ruff küçültülmesine uğradığında D-(–)-liksoz verir (Problem 22.15’e bakınız). Sadece bu verileri kullanarak D-(+)-galaktozun Fischer izdüşüm formülünü yazınız.

22.10 ALDOZLARIN D AİLESİ

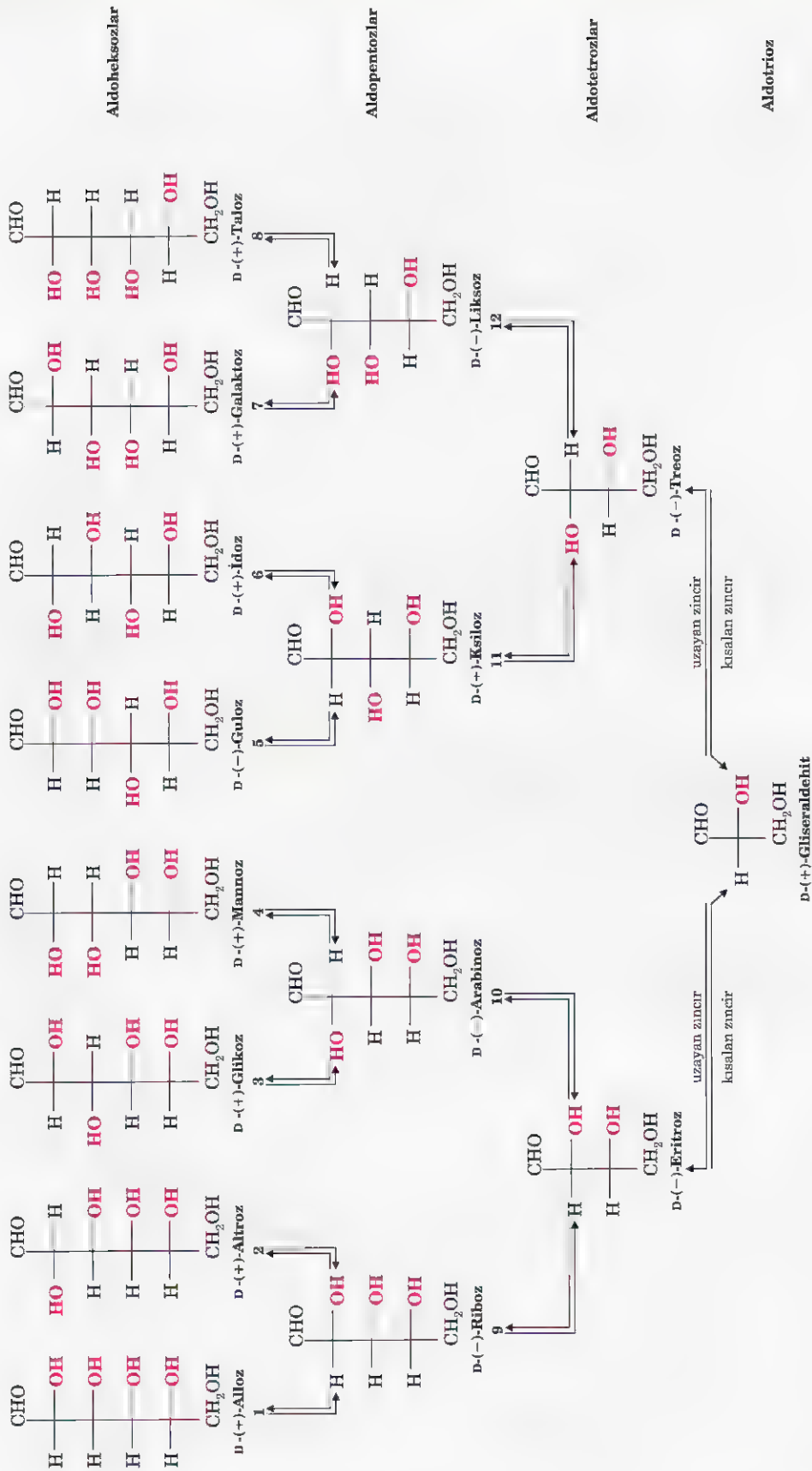
Ruff küçültülmesi ve Kiliani-Fischer sentezi, aldozların tümünü, D- veya L-gliseraldehitte ilişkilendirerek aileleri veya “aile ağaçları” içerisine yerleştirmemizi sağlar. Bu tür bir ağaç Şekil 22.7’de yapılmıştır ve D-aldobeksozların, 1-8, yapılarını içerir.

Doğal olarak bulunan aldozların tümü olmasa da büyük çoğunluğu, en yaygın olan D-(+)-glikozla birlikte D ailesine aittirler. D-(+)-galaktoz süt şekerinden (laktoz) elde edilebilir, fakat L-(–)-galaktoz bahçe salyangozu *Helix pomatia*’da bulunan bir polisakkaritte vardır. L-(+)-Arabinoz yaygın olarak bulunur fakat D-(–)-arabinoz nadirdir ve sadece bazı bakteri ve parazitlerde bulunur. Treoz, liksoz, guloz ve alloz doğal olarak bulunmaz, fakat her birinin her iki şekilleri de (D veya L) sentezlenmişlerdir.

22.11 D-(+)-GLIKOZUN KONFIGÜRASYONUNA FISCHER KANITI

Emil Fischer, van’t Hoff ve Le Bel’in karbonun düzgün dörtyüzlü yapısını önermelerinden yalnızca 12 yıl sonra, 1888’de, (+)-glikozun stereokimyasıyla ilgili çalışmasına başladı. Başlangıçta Fischer’in elde edebildiği çok az veri vardı: (+)-Glikoz, (+)-arabinoz, (+)-mannoz [(+)-Mannoz Fischer tarafından henüz sentezlenmişti] dahil birkaç monosakkarit biliniyordu. (+)-Glikoz ve (+)-mannoz aldohexoz, (+)-arabinoz ise aldopentoz şekerler olarak biliniyorlardı.

* Alman kimyacı Otto Ruff, 1871 – 1939, tarafından geliştirildi.



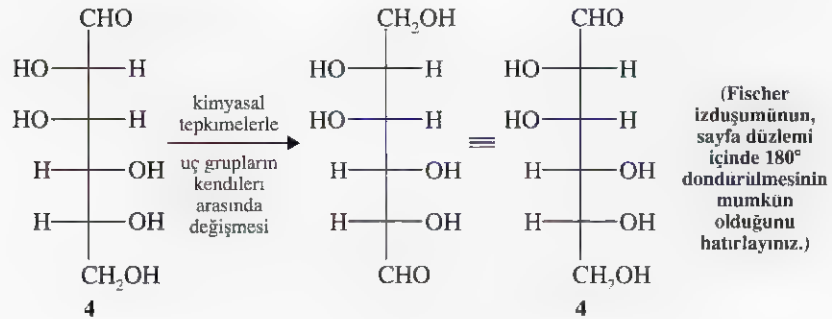
Şekil 22.7 Aldohexozların D ailesi*

* D Aldohexozlar için yararlı bir ipucu: Akşamın alacasında gelen mutluluk gece inince gönül terkeder. Bir satıra adlarını ve her bir adın üzerine birer CH_2OH yazınız. Daha sonra C5'te hepsinde sağ tarafa olacak şekilde $-\text{OH}'$ yi yazınız. C4 için ise OH' yi ilk döndünde sağa, sonraki döndünde ise sola yazınız. OH, C3'te ilk ikisinde sağda sonraki ikisinde solda olacak şekilde, ve böyle tekrarlayarak yazınız. C2'de ise dönüşümlü olarak bir OH ve H'yi sağa yazınız (Fieser L. F.; Fieser M. *Organic Chemistry*, Reinhold: New York, 1956' s. 359'dan.)

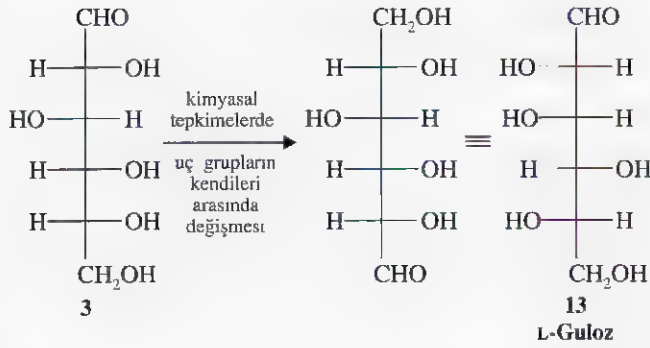
Bir aldohexoz dört stereomerkeze sahip olduğundan 2^4 (veya 16) stereoizomeri mümkündür ve bunlardan biri (+)-glikozdur. Fischer, keyfi olarak ilgisini Şekil 22.7'deki konfigürasyonundaki sekiz yapıyla (**1-8** yapıları) sınırlandırdı. Fischer, organik bileşiklerin mutlak konfigürasyonlarının belirlenmesi yöntemleri henüz geliştirilmemiş olduğundan bu enantiyomerik konfigürasyonları farklandıramıyacağının farkına vardı. 1951 yılında Bijvoet (Altbölüm 5.14A) tartarik asitin mutlak konfigürasyonunu [ve buna bağlı olarak D-(+)-gliseraldehitin mutlak konfigürasyonunu] tayin ettiğinde, Fischer'in (+)-glikozu, bizim D ailesi olarak adlandırdığımız gruba keyfi olarak koyuşunun doğru olduğunu buldu.

Fischer'in (+)-glikoz için **3** yapısını önermesi aşağıdaki sonuçlara dayanıyordu:

1. Glikozun nitrik asit yükseltgenmesi optikçe aktif bir aldarik asit verir. Bu **1** ve **7** yapılarını dışlar, çünkü her iki bileşik de *mezo*-aldarik asitler verir.
2. Glikozun küçültülmesi (–)-arabinoz ve (–)-arabinozun nitrik asit yükseltgenmesi optikçe aktif bir aldarik asit verir. Bu, (–)-arabinoz **9** veya **11** yapılarında olamaz, ve **10** veya **12** yapısında olmalı demektir. Bu sonuç (+)-glikozun da **2**, **5** veya **6** konfigürasyonlarında olamayacağının tespitidir. Bu, (+)-glikoz için geride **3**, **4** ve **8** yapılarının olma olasılığını bırakır.
3. (–)-Arabinozdan başlayan Kiliani-Fischer sentezi (+)-glikoz ve (+)-mannoz verir. Mannozun nitrik asit yükseltgenmesi optikçe aktif bir aldarik asit oluşturur. Bu, (+)-glikozun da farklı fakat optikçe aktif bir aldarik asit vermesi gerçeğiyle birleşince (–)-arabinozun **10** yapısında olduğunu saptar ve (+)-glikoz için olası yapılardan **8** yapısını eler. (–)-Arabinoz **12** yapısında olsaydı Kiliani-Fischer senteziyle **7** ve **8** aldohexozlarını verirdi ve bunlardan biri (**7**) nitrik asit yükseltgenmesiyle optikçe aktif olmayan bir aldarik asit verirdi.
4. Şimdi geriye **3** ve **4** yapıları kalıyor. Bir yapı (+)-glikozu, diğeri (+)-mannozu gösteriyor. Fischer, (+)-glikoz ve (+)-mannozun epimer olduklarını (C2'de) farketti, fakat hangisinin hangi bileşiği temsil ettiğine karar vermek çok zordu.
5. Fischer daha önceden bir aldoz zincirinin iki uç grubunu (—CHO ve —CH₂OH) kendi arasında değiştiren etkin bir tepkime geliştirmişti. Fischer, parlak bir mantıkla (+)-glikoz **4** yapısında ise uç grupların değişmesinin aynı aldohexozu vereceğini farketti.



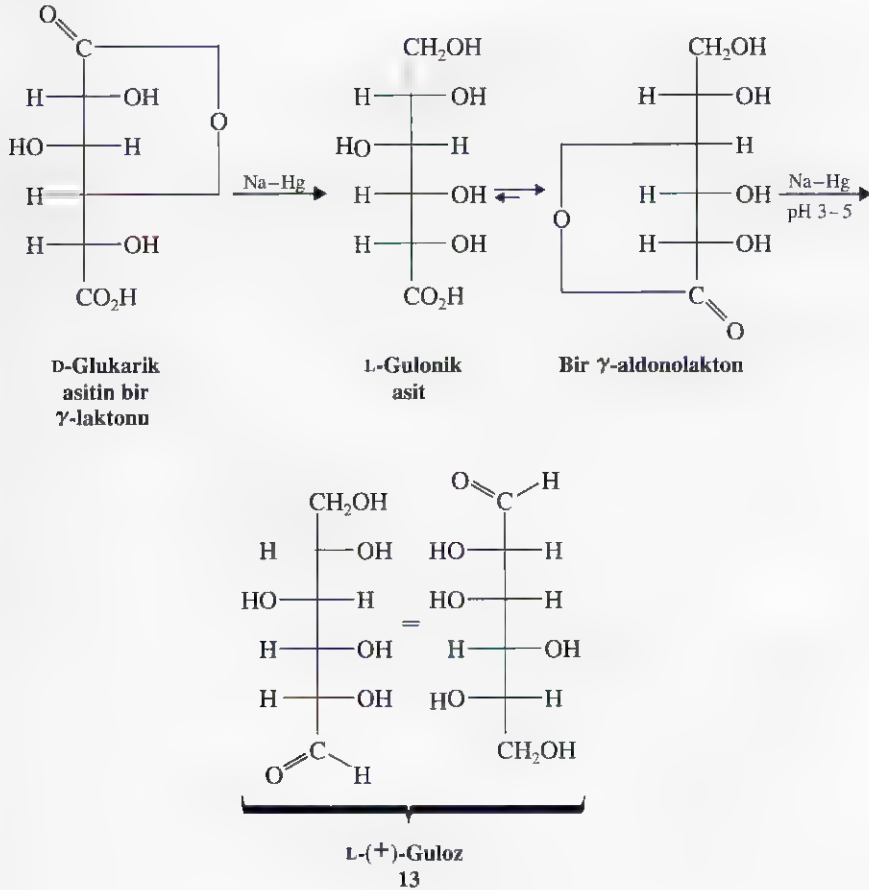
Diğer taraftan (+)-glikozun yapısı **3** ise, bir uç grup değişmesi farklı bir aldohexozu (**13**) verecektir.



Eğer oluşsaydı bu yeni aldohexoz bir L şeker olacaktı ve D-gulozun ayna görüntüsü olacaktı. Böylece adı da L-guloz olacaktı.

Fischer, (+)-glikoz ile uç grup değişimlerini yaptığında *ürün olarak yeni bir aldohexoz (13) oluştu*. Bu sonuç (+)-glikozun, **3** yapısında olduğunu kanıtladı. Bu sonuç aynı zamanda **4**'ün (+)-mannozun ve **13**'ün de L-(+)-gulozun yapıları olduğunu gösterdi.

(+)-Glikoz zincirindeki uç grupların değiştirilmesi için kullanılan Fischer işlemi D-glukarik asitin γ -laktonlarından biriyle başladı (Problem 22.8'e bakınız) ve aşağıdaki gibi yürütüldü.



Bu sentezde Na–Hg ile yapılan ikinci indirgemenin pH 3–5'te yapıldığına dikkat ediniz. Bu şartlarda laktonun indirgenmesi bir birincil alkol değil bir aldehit verir.

Problem 22.18

➤ Fischer gerçekte D-glutarik asitin her iki γ -laktonuna da (Problem 22.8) yukarıda özetlenen işlemi uygulamıştı. Diğer γ -laktonu veren hangi üründür?

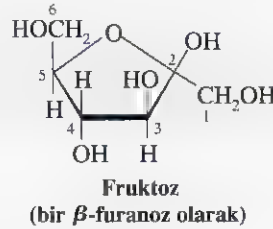
22.12 DISAKKARİTLER

22.12A Sakkaroz

Bildiğimiz çay şekeri *sakkaroz* (*sukroz*) denilen bir disakkarittir. Sakkaroz en yaygın disakkarittir, fotosentez yapan tüm bitkilerde bulunur ve ticari olarak şeker kamışı ve şeker pancarından elde edilir. Sakkaroz Şekil 22.8'de gösterilen yapıya sahiptir.

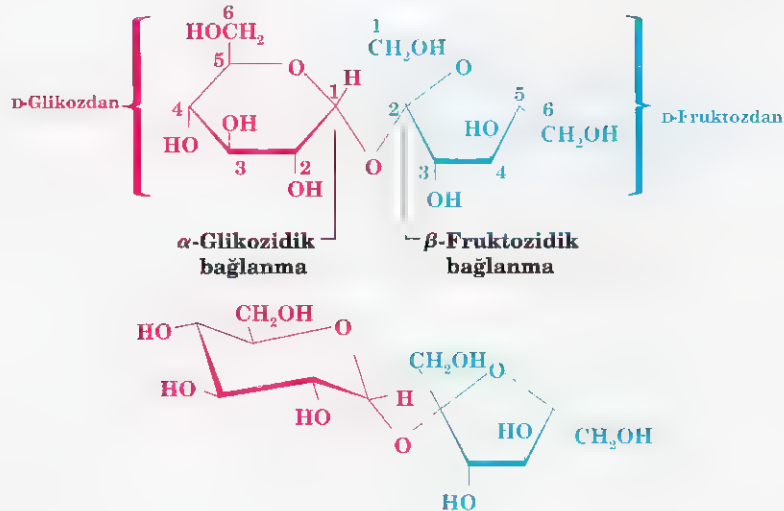
Sakkarozun yapısı aşağıdaki kanıtlara dayanır:

1. Sakkaroz $C_{12}H_{22}O_{11}$ molekül formülüne sahiptir.
2. Bir mol sakkarozun asit katalizli hidrolizi bir mol D-glikoz ve bir mol D-fruktoz verir.



3. Sakkaroz indirgen olmayan bir şekerdir. Benedict ve Tollens çözeltileriyle negatif sonuç verir. Sakkaroz osazon vermez ve mutarotasyona uğramaz. Bunlar sakkarozun ne glikoz ne de fruktoz kısmının bir yarı-asetal grubuna sahip olduğunu gösterir. Buna göre bu iki heksoz, glikozun C1 ve fruktozun C2'si arasında bir glikozidik bağlantı içermelidir. Ancak bu şekilde iki karbonil grubu da tam asetal halinde olabilirler (glikozitlere bakınız).

Şekil 22.8 (+)-Sakkaroz (α -D-glikopiranozil β -D-fruktofuranozit) için iki gösterim.



4. Glikozidik bağların stereokimyası enzimlerle yapılan deneylerle aydınlatılabilir. Sakkaroz, mayadan elde edilen α -glikosidaz enzimiyle hidrolizlenir fakat β -glikosidaz enzimiyle hidroliz olmaz. Bu hidroliz, glikozit kısmında bir α -konfigürasyonun olduğunu belirtir. Sakkaroz ayrıca β -fruktofuranozları hidrolizleyen ama α -fruktofuranozlara etkimediği bilenen bir enzim olan *sukaz* ile de hidrolizlenir. Bu hidroliz de fruktoz kısmının β -konfigürasyonun da olduğunu gösterir.
5. Sakkarozun metillenmesi, hidroliz edildiğinde, 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glikoz ve 1,3,4,6 tetra-*O*-metil-D-fruktoz veren bir oktametil türevi verir. Bu iki ürünün tanımlanması glikoz kısmının bir *pironozit*, fruktoz kısmının ise bir *furanozit* olduğunu gösterir.

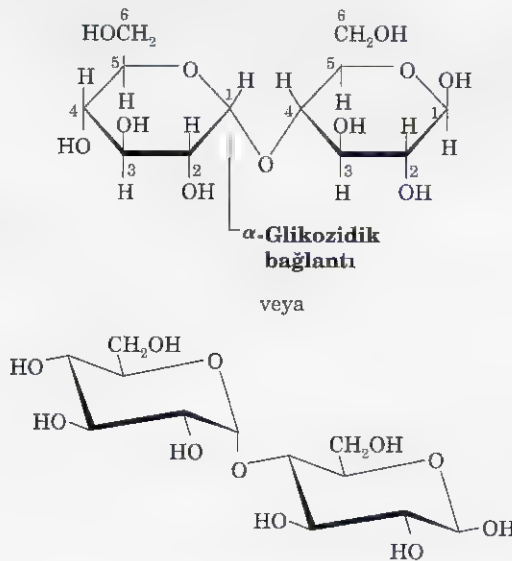
Sakkarozun yapısı X-ışınları analiziyle ve şüphe götürmeyecek bir senteziyle doğrulanmıştır.

22.12B Maltoz

Nişasta (Altbölüm 22.13A) *diastaz* enzimiyle hidrolizlendiğinde ürün maltoz olarak bilinen bir disakkarittir (Şekil 22.9).

1. Maltozun bir molü asit katalizli olarak hidrolizlendiğinde iki mol D-(+)-glikoz verir.
2. Sakkarozun aksine *maltoz indirgen bir şekerdir*. Fehling, Benedict ve Tollens çözeltileriyle pozitif sonuç verir. Maltoz, fenilhidrazinle de etkileşerek bir monofenilosazon oluşturur (yani iki mol fenilhidrozinle birleşir).
3. Maltozun iki anomer şekli vardır: α -(+)-maltoz, $[\alpha]_D^{25} = +168^\circ$, ve β -(+)-maltoz, $[\alpha]_D^{25} = +112^\circ$. Maltoz anomerleri, bir denge karışımı oluşturmak üzere, $[\alpha]_D^{25} = +136^\circ$, mutarotasyona uğrarlar.

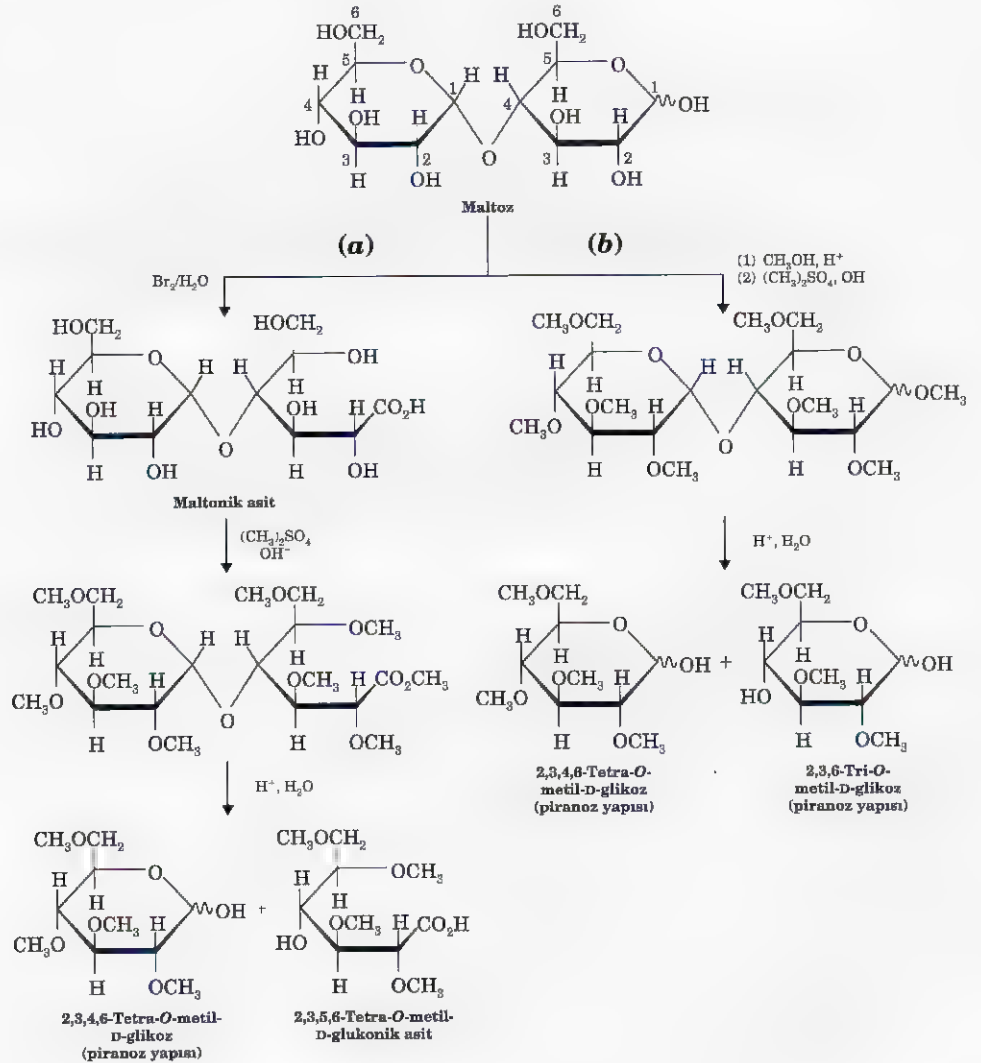
2 ve 3 durumundaki özellikleri, maltozun glikoz kalıntılarından birinin yarı-asetal şeklinde, diğeri de glikozit yapısında olmasını gerektirir. Maltoz, β -glikosidaz enzimiyle değil α -glikosidaz enzimiyle hidrolizlendiğinden glikozidik bağının konfigürasyonunun α -olduğu sonucu çıkarılabilir.

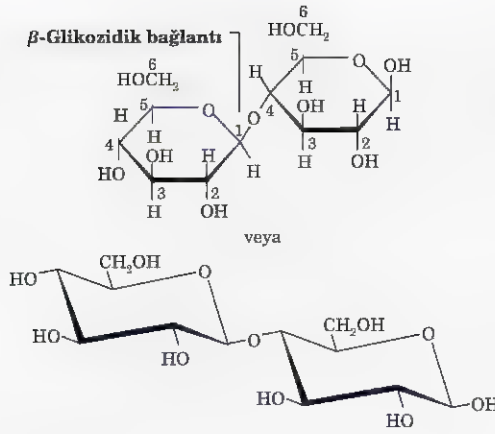


Şekil 22.9 (+)-Maltozun β -anomer yapısının iki gösterilişi. 4-*O*-(α -D-glikopiranozil)- β -D-glikopiranoz.

4. Maltoz bromlu su ile etkileşerek bir monokarboksilik asit olan maltonik asiti verir (Şekil 22.10a). Bu da sadece bir yarı-asetal grubunun olduğunu gösterir.
5. Maltonik asitin metillenmekten sonra hidrolizi 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glikoz ve 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-D-glukonik asit verir. Birinci ürün C5'te serbest —OH'ye sahiptir ve indirgen olmayan glikozun piranozit şeklinde olduğunu belirtir; ikinci ürün olan 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-D-glukonik asit ise C4'te serbest —OH içerir, bu da indirgen olmayan glikozun buradan glikozit bağı yaptığını gösterir. Burada saptanması gereken sadece indirgen glikozun büyüklüğüdür.
6. Maltozun kendisinin metillenip hidrolizlenmesi (Şekil 22.10b), 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glikoz ve 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glikoz verir. İkinci üründe C5'teki serbest —OH bu karbonun oksijenli halka içinde bulunması ve indirgen glikozun da bir *pi-ranoz* halkası halinde olmasını gerektiğini belirtir.

Şekil 22.10 (a) Maltozun maltonik asite yükseltgenmesi, bunu izleyen metilleme ve hidroliz. (b) Maltozun kendisinin metillenmesi ve ardından hidrolizi.





Şekil 22.11 Selobiyozun β anomerinin iki ayrı gösterimi. 4-O-(β -D-glikopiranozil)- β -D-glikopiranoz.

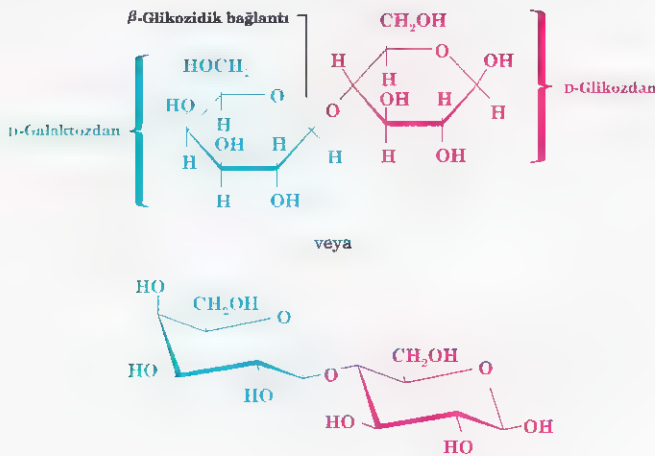
22.12C Selobiyoz

Selülozun kısmî hidrolizi (Alt bölüm 22.13C) bir disakkarit olan selobiyozu verir ($C_{12}H_{22}O_{11}$) (Şekil 22.11). Selobiyoz, glikozit bağının konfigürasyonu dışında her bakımdan maltozo benzer.

Selobiyoz, maltoz gibi indirgen bir şekerdir ve asit katalizli hidrolizde iki eşdeğer mol D-glikoz verir. Selobiyoz aynı zamanda mutarotasyona uğrar ve bir monofenilosazon oluşturur. Metilleme çalışmaları bir glikoz biriminin C1'inin C4'üyle glikozit bağı yaptığını ve her iki halkanın da altı üyeli olduğu göstermiştir. Buna karşılık maltozdan farklı olarak selobiyoz, α -glikosidaz enzimleriyle değil β -glikosidaz enzimleriyle hidrolizlenir ve bu, selobiyozdaki glikozidik bağlantının β olduğunu gösterir (Şekil 22.11).

22.12D Laktoz

Laktoz (Şekil 22.12) insanların, ineklerin ve bütün memelilerin sütünde bulunan bir disakkarittir. Laktoz, D-glikoz ve D-galaktoza hidrolizlenen indirgen bir şekerdir ve β glikozidik bağ içerir.



Şekil 22.12 Laktozun β -anomerinin, 4-O-(β -D-galaktopiranozil)- β -D-glikopiranozun iki gösterilişi.

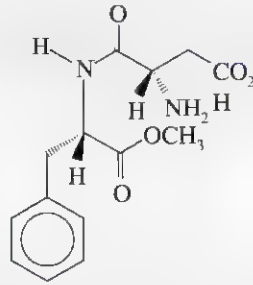
Yapay Tatlandırıcılar (Ne Kadar Tatlı)



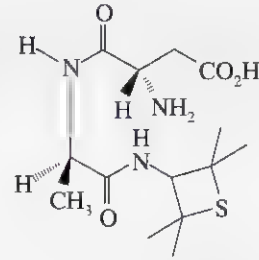
Yapay tatlandırıcı aspartamı içeren bazı ürünler.

Sakkaroz (çay şekeri) ve fruktoz en yaygın doğal tatlandırıcılardır. Bununla birlikte, bunların kalori almamıza ve diş çürümeleri başlatmaya neden olduklarını biliyoruz. Bu nedenlerle birçok kişi yapay tatlandırıcıları, doğal ve kalori sağlayanlara karşılık çekici bir seçenek olarak görürler.

Belki en başarılı ve en çok kullanılan yapay tatlandırıcı, fenilalanin ve aspartik asitten oluşan bir dipeptitin metil esteri olan aspartamdır (Altbölüm 24.4). Aspartam sakkarozdan yaklaşık 100 kez daha tatlıdır. Çözeltilerinde yavaş olarak hidrolize uğraması meşrubatlar gibi ürünlerde raf ömrünü kısıtlar. Pişirmede de kullanılamaz, çünkü ısıyla bozunur. Dahası, fenilketonüre olarak bilinen bir genetik hastalığa sahip insanlar aspartam kullanamazlar, çünkü metabolizmaları aspartamdan fenilpiruvik asit oluşturur. Fenilpiruvik asitin vücutta birikmesi, özellikle yeni doğan bebekler için zararlıdır. Diğer yandan alitam, aspartama benzer, ama geliştirilmiş özelliklere sahip bir bileşiktir. Bu, aspartamdan daha kararlı ve sakkarozdan yaklaşık 2000 kez daha tatlıdır.

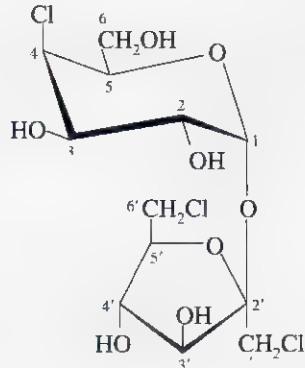


Aspartam



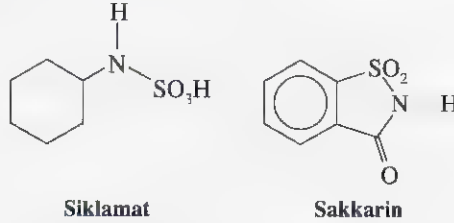
Alitam

Sukraloz, sakkarozun trikloro türevi olan bir yapay tatlandırıcıdır. Aspartam gibi bu da Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresince onaylanmıştır. Sukraloz, sakkarozdan 600 kez daha tatlıdır ve bir çok özelliği istenen niteliktedir. Görünümü ve tadı şeker gibidir, pişirme ve ısıtma sıcaklıklarında kararlıdır, diş çürüğüne neden olmaz ve kalori vermez.

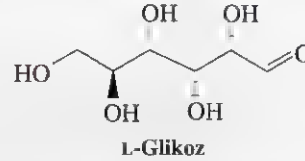


Sukraloz

Siklamat ve sakkarin sodyum veya kalsiyum tuzları şeklinde kullanılan bir zamanların gözde tatlandırıcılarıdır. Siklamat ve sakkarinin 10 : 1'lik yaygın olarak bilinen bir karışımı, her iki bileşiğin ayrı ayrı olduklarından daha tatlıdır. Bu karışımın hayvanlar üzerinde tümör oluşturduğu deneylerle gösterildikten sonra karışım FDA tarafından yasaklanmıştır. Kurallardaki bazı değişikliklerle sakkarinin bazı ürünlerde kullanılmasına izin verilmiştir.



Diğer birçok bileşik de yapay tatlandırıcı özelliğine sahiptir. Örneğin L şekerler de tatlıdır ve bunlar muhtemelen sıfır kalori sağlarlar, çünkü enzimlerimiz onları değil seçimli olarak D şekerleri metabolize ederler. L şekerler doğada çok az bulunmalarına karşın sekiz L-heksoz, S. Masamune ve K. B. Sharpless tarafından Sharpless asimetrik epoksitleme (Altbölüm 11.17) ve diğer enantioseçimli sentez yöntemleriyle sentezlenmişlerdir.



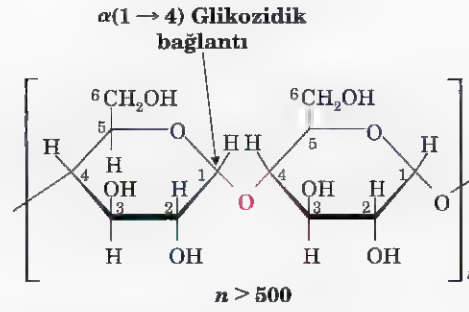
Tatlandırıcıların araştırılmasında çalışmaların çoğu tat algılama merkezlerinin yapıları üzerindedir. Tat algılayıcıları için önerilen bir model van der Waals kuvvetlerine ek olarak hidrojen bağları da içeren sekiz bağlanma etkileşimiyle birleştirilir. Sukronik asit bu modele göre tasarlanmış sentetik bir bileşiktir. Sukronik asitin sakkarozaya göre 200.000 kez daha tatlı olduğu bildirilmiştir.



22.13 POLISAKKARİTLER

Polisakkaritler, **glikanlar** olarak da bilinirler ve birbirlerine glikozidik bağlarla bağlı monosakkaritlerden oluşurlar. Tek bir monosakkaritin polimeri olan polisakkaritlere **homopolisakkaritler**; birden çok tipte monosakkaritten yapılanlara ise **heteropolisakkaritler** denir. Homopolisakkaritler monosakkarit birimlerine göre de sınıflandırılırlar. Glikoz monomerik birimlerini içeren homopolisakkaritlere **glikan**, galaktoz birimlerini içerenlere **galaktan**, vb. denir.

Şekil 22.13 D-Glikozun $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glikozidik bağlarla bağlandığı dallanmamış bir polimeri olan amilozun kısmi yapısı.



Tümü glikan olan üç önemli polisakkarit nişasta, glikojen ve selülozdur. Nişasta, bitkilerin temel besin stoğudur. Glikojen hayvanlarda karbohidrat stoğu olarak işlev yapar. Selüloz ise bitkilerde yapı malzemesi olarak işlev görür. Bu üç polisakkaritin yapılarını incelediğimizde, bu yapıların her birinin fonksiyonlarıyla nasıl uygunluk gösterdiğini görebiliriz.

22.13A Nişasta

Nişasta bitkilerin köklerinde, yumrularında ve tohumlarında mikroskopik granüller şeklinde meydana gelir. Mısır, patates, buğday ve pirinç önemli ticari nişasta kaynaklarıdır. Nişasta suyla ıslatıldığında granüller şişer ve kolloidal bir süspansiyon oluşur. Bundan iki ana bileşen izole edilebilir. Bunlardan biri *amiloz*, diğeri *amilopektin*dir. Nişastaların birçoğu %10–20 amiloz, %80–90 amilopektin verir.

Fiziksel ölçümler amilozun, bir birimin C1'i ile sonrakinin C4'ünün α bağlantıları ile birleştiği 1000'den fazla D-glikopiranoz biriminden meydana geldiğini gösterir (Şekil 22.13). Bu yüzden glikoz birimlerinin halka büyüklüğü ve aralarındaki glikozit bağlarının konfigürasyonu bakımından amiloz, maltoza benzer.

Amilozdakiler gibi α -glikozit bağlantılarına sahip D-glikoz birimlerinin zincirlerinin bir sarmal düzenlenme eğiliminde olduğu düşünülür. (Şekil 22.14). Bu düzenlenme mo-

Şekil 22.14 Amiloz. $\alpha(1 \rightarrow 4)$ bağlantıları sola döngülü bir sarmal oluşumuna yol açar. [Şekil Irving Geis'ten alınmıştır. Voet D.; Voet, J. G., *Biochemistry*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1995; s 262'den, izin alınarak kullanılmıştır.



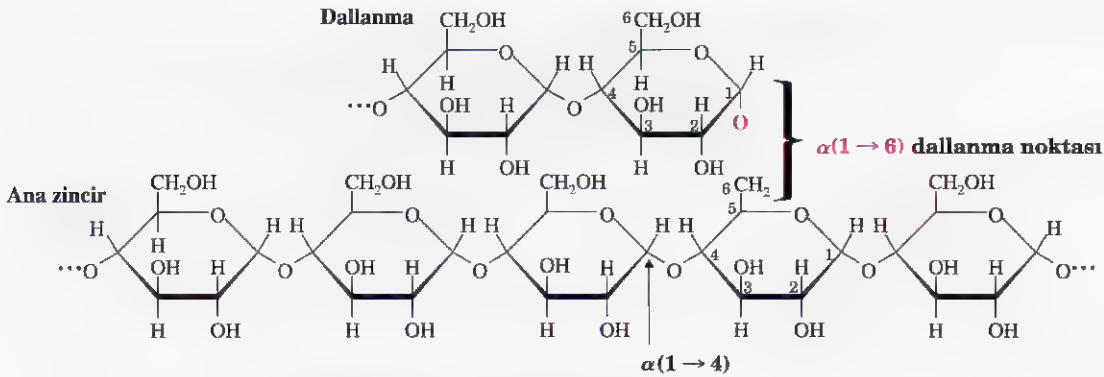
lekül kütlesi oldukça fazla büyük (150.000 – 600.000), sıkı şekilli amiloz moleküllerinin oluşumuna yol açar.

Amilopektin amiloza benzer bir yapıya sahiptir [örneğin $\alpha(1 \rightarrow 4)$ bağlantıları]. Amilozdan farkı zincirlerinin dallanmış olmasıdır. Dallanma, bir glikoz biriminin C6'sıyla diğerrinin C1'i arasında ve 20–25 glikoz birimlik aralıklarla oluşur (Şekil 22.15). Fiziksel ölçümler, amilopektinin molekül kütlesinin 1 – 6 milyon olduğunu ve birbirleriyle bağlantılı yüzlerce 20–25 birimlik glikoz zinciri içerdiğini belirtmektedir.

22.13B Glikojen

Glikojen, amilopektine çok benzer bir yapıya sahiptir, fakat glikojendeki zincirler çok çok daha fazla dallanmıştır. Glikojenin metillenmesi ve hidrolizi her 10–12 glikoz birimi için bir uç grup olduğunu ve dallanmaların da her 6 birimde meydana gelmiş olabileceğini gösterir. Glikojenin molekül kütlesi çok büyüktür. Hidroliz olasılığını en aza indiren şartlarda izole edilen glikojen üzerindeki çalışmalarda molekül kütlesinin 100 milyon civarında olduğu saptanmıştır.

Glikojenin büyüklüğü ve yapısı, onun hayvanlarda karbohidrat stoğu olarak davranma işlevine çok güzel uyar. İlk olarak, glikojen hücre zarlarından diffüzlenemeyecek kadar büyüktür, böylece bir enerji kaynağı ihtiyacının duyulduğu hücre içinde kalır. İkinci olarak, glikojen, onbinlerce glikoz birimini bir molekülde barındırdığı için hücrenin önemli bir ozmotik basınç problemini çözer. Hücrede böylesine çok glikoz birimi ayrı ayrı moleküller olarak bulunsaydı hücre içindeki ozmatik basınç çok çok büyük olacaktı, öyle ki hücre zarı parçalanacaktı.* Son olarak glikoz birimlerinin büyük ve çok dallanmış olması hücrenin lojistik sorunlarını kolaylaştırır: Hücredeki glikoz derişimleri düşük olduğunda hazır bir glikoz kaynağı olarak davranır, yüksek olduğundaysa hızla depolanabilir. Hücre içerisinde glikojenden glikan birimlerini ayıran (ya da glikojene glikoz birimleri bağlayan) tepkimeleri katalizleyen enzimler de bulunmaktadır. Bu enzimler uç gruplardaki $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glikozit bağlantıları hidrolizlerler (veya oluştururlar). Glikojen çok fazla dallanmış olduğundan bu enzimlerin çalışabileceği pek çok uç grup bulunabilir. Buna karşılık glikojenin toplam derişimi (litrede mol olarak) çok büyük olan



Şekil 22.15 Amilopektinin kısmi yapısı

* Ozmatik basınç olayı, çözücüğü geçiren ama çözüneni geçirmeyen bir zarla ayrılmış farklı derişimlerdeki iki çözelti için söz konusudur. Zarın bir tarafındaki ozmotik basınç (π), çözünenin taneciklerinin mol sayısı (n), çözeltinin hacmi (V) ve mutlak sıcaklıkla gaz sabitinin çarpımı (RT) ile ilişkilidir: $\pi V = nRT$.

molekül kütlelerinden dolayı çok düşüktür.

Amilopektin, bitkilerde muhtemelen benzer şekilde işlev yapar. Amilopektinin glikojenden daha az dallanmış olması önemli bir dezavantaj değildir. Bitkilerin metabolik hızları hayvanlardan daha düşüktür ve bunların bir anda fazla enerjiye gereksinimleri yoktur.

Hayvanlar enerjiyi hem yağlar (triasilgliseroller) hem de glikojen olarak depolarlar. Yağlar çok daha indirgenmiş olduklarından daha çok enerji sağlarlar. Örneğin bir yağ asidi her bir glikoz veya glikojene göre iki kat fazla enerji açığa çıkarır. O halde doğa neden iki farklı depo geliştirmiş diye sorabiliriz. Glikoz (glikojenden) kolaylıkla elde edilebilir ve suda çok çözünür.* Sonuç olarak glikoz hücrenin sulu ortamında hızla difüzyonlanır ve ideal bir “hazır enerji” kaynağı olarak davranır. Buna karşılık uzun zincirli yağ asitleri suda hiç çözünmezler ve hücre içindeki derişimleri hiç bir zaman çok yüksek olmaz. Hücre bir enerji sıkıntısı içindeyse bunlar zayıf bir enerji kaynağı olacaklardır. Diğer taraftan yağ asitleri (triasilgliseroller olarak) kalori zenginlikleri nedeniyle uzun dönemler için mükemmel enerji depolarıdır.

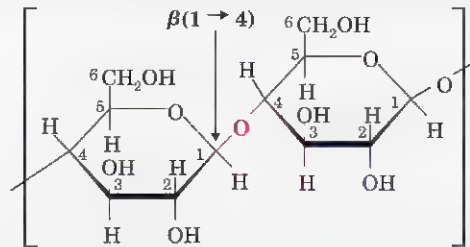
22.13C Selüloz

Selülozun yapısını incelediğimizde, doğanın monomerik glikoz birimlerini işlevine uygun şekilde değiştirdiği bir başka polisakkarit örneği görürüz. Selüloz, çok uzun olan dallanmamış zincirlerinde (1 → 4) şeklinde bağlanmış D-glikopiranozit birimleri içerir. Bununla birlikte nişasta ve glikojenin aksine selülozdaki bağlantılar β -glikozit bağlantıları şeklindedir (Şekil 22.16). Karbon atomlarının bu konfigürasyonu selüloz zincirlerini önemli ölçüde doğrusal yapar, glikoz polimerlerinin α (1 → 4) şeklinde bağlandığında yaptığı gibi kangal veya sarmal yapı oluşturmazlar.

Selülozda, β -bağlantılı glikoz birimlerinin doğrusal düzenlenmeleri —OH gruplarının her bir zincirin dış tarafında düzgün dağılımlı olmalarını sağlar. İki veya daha çok selüloz zinciri temas ettiğinde hidroksil grupları, oluşan hidrojen bağlarıyla bir arada tutulan zincirleri “fermuar gibi kapatmak” için uygun durumdadır (Şekil 22.17). Bu şekilde bir çok selüloz zincirinin fermuar gibi kapatılarak bir arada tutulması hemen hemen hiç çözünmeyen sert ve lifli bir polimer oluşturur ve bu polimer, bitkiler için ideal bir hücre duvarı malzemesidir.

Vurgulamalıyız ki, selüloz zincirlerinin bu has özelliği yalnızca β (1 → 4) glikozit bağlarının sonucu değildir; bu özellik ayrıca, her bir stereomerkezdeki stereokimyasının da bir sonucudur. Benzer şekilde bağlı D-galaktoz veya D-alloz birimleri olsaydı, bunlar hemen hemen kesinlikle selülozunkine benzer özelliklere sahip bir polimer veremeyceklerdi. Bu yüzden kısa da olsa, D-glikozun bitkilerin ve hayvanların kimyasında özel bir yer tuttuğunu vurgulamalıyız. D-Glikoz yalnızca en kararlı aldoheksoz değil (bütün hacimli gruplarının ekvatoryal konumlarında bulunduğu bir sandalye konformasyonunda olabildiği için) özel stereokimyası nedeniyle, nişastada olduğu gibi α bağlan-

Şekil 22.16 Selüloz zincirinin bir kısmı. Glikozdik bağlantılar β (1 → 4)’tür.



* Glikoz, gerçekte glikoz-6-fosfat (G6P) olarak serbest bırakılır, o da su içerisinde çözünür.



Şekil 22.17 Selüloz için önerilen bir yapı. Bir selüloz lifi, glikoz moleküllerinin $\beta(1 \rightarrow 4)$ şeklinde bağlı olduğu yaklaşık 40 paralel iplikçik içerebilir. Zincirdeki her bir glikoz birimi bir öncekine göre ters dönmüş durumdadır ve bu konumları zincirler arasındaki hidrojen bağlarıyla (kesikli çizgilerle gösterilmiştir) sabitlenmiştir. Glukan zincirleri yanyana tabakalar oluşturacak şekilde uzanırlar ve bu tabakalar bir glikoz biriminin yarısıyla çapraz olacak şekilde dikey olarak çok düzgün şekilde istiflenirler. (Hidrojen bağlarında yer almayan hidrojen atomları karmaşıklığı önlemek için gösterilmemiştir.) [Voet D.; Voet J. G. *Biochemistry*, 2nd ed.; Wiley New York 1995; s 261'den izin alınarak kullanılmıştır.]

malarıyla sarmal yapılar ve selülozda olduğu gibi β bağlanmalarıyla sağlam çizgisel yapılar oluşturabilen bir bileşiktir.

Selülozun bilinen bir başka ilginç ve önemli özelliği daha vardır: İnsanların sindirim enzimleri onun $\beta(1 \rightarrow 4)$ bağlantısına etkiyemez. Bu yüzden selülozun insanlar için besin kaynağı olarak değeri yoktur. Buna karşılık, örneğin, inekler ve beyaz karıncalar selülozu (otun veya odunun) gıda kaynağı olarak kullanabilirler, çünkü sindirim sistemlerindeki simbiyotik bakterilerde β -glikosidaz enzimleri bulunur.

Belki kendi kendimize şöyle bir soru da sorabiliriz: Niçin doğa böyle özel bir işlev için D-(–)-glikozu seçmiş, bunun ayna görüntüsü olan L-(–)-glikozu seçmemiştir? Burada buna kesin bir cevap verilemez. D-(+)-Glikozun seçimi enzim katalizörlerinin gelişme sürecinde, önceden olan rastgele bir olay sonucu olmuş olabilir. Bir kere bu seçim ya-

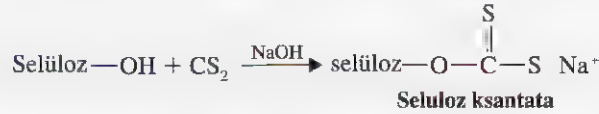
pılınca enzimlerin aktif merkezlerinin stereojenliği L () glikoza göre değil D-(+)-glikoza göre olacaktır (L-()-glikoz uymayacağından). Bir kere girdiğinde, bu eğilim sürekllilik kazanacak, ve diğer katalizörlere yayılacaktır.

Sonuç olarak doğanın istenen bir işlev için özel bir molekülü ayırmasından veya seçiminden söz ettiğimizde bunu, bu gelişmenin moleküler düzeyde meydana geldiği anlamında söylemek istemiyoruz. Gelişme, şüphesiz, organizma toplulukları düzeyinde olur ve moleküller, yalnızca, kullanımlarının yaşamı sürdürme ve üreme olasılığını arttırmasına göre seçilirler.

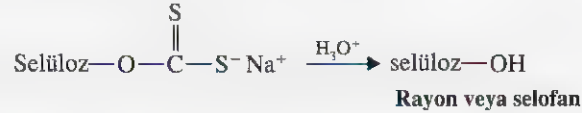
22.13D Selüloz Türevleri

Bir çok selüloz türevi ticari olarak kullanılmaktadırlar. Bu bileşiklerin çoğunda her bir glikoz biriminin iki veya üç serbest hidroksil grubu bir ester veya bir etere dönüştürülmüştür. Bu dönüşüm maddenin fiziksel özelliklerini önemli ölçüde değiştirir, onu organik çözücülerde daha çok çözünür, elyaf ve film haline getirilebilir kılar. Selülozun asetik anhidrit ile etkileştirilmesinden tekstil endüstrisinde “Arnel” veya “asetat” olarak bilinen bir triasetat oluşur. Selüloz trinitrata “barut pamuğu” veya nitroselüloz denir ve patlayıcılarda kullanılır.

Rayon selülozun (pamuk veya odun hamurundan) bazik çözeltide karbon disülfürle etkileştirilmesiyle elde edilir. Bu tepkime selülozu çözünebilir bir ksantata dönüştürür:



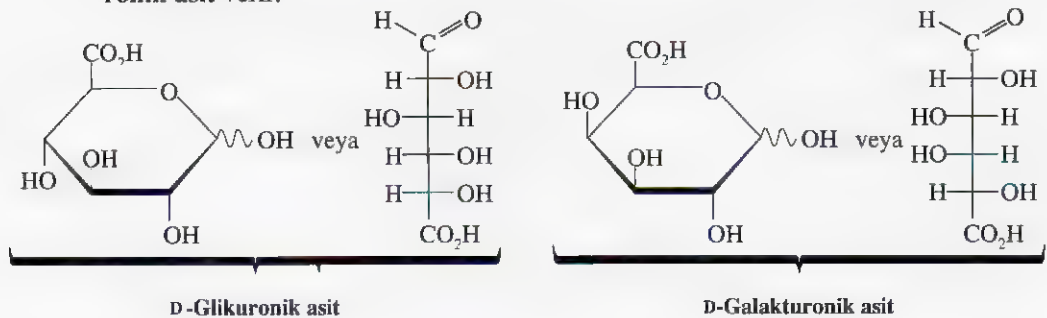
Selüloz ksantatın çözeltisi daha sonra küçük bir delik veya yarıktan asidik bir çözeltiye püskürtülür. Bu işlem, selülozun —OH gruplarını serbest hale geçirir ve selülozun, bir lif veya bir tabaka halinde çökmesine yol açar.



Lifler rayon, tabakalar ise gliserinle yumuşatıldıktan sonra selofandır.

22.14 BİYolojik ÖNEMİ OLAN DiĞER ŞEKERLER

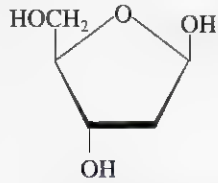
C6'daki —CH₂OH grubu özel olarak karboksil grubuna yükseltgenmiş monosakkarit türevlerine **uronik asitler** denir. İsimleri türetildikleri monosakkaritten gelir. Örneğin glikozun C6'sının karboksil grubunun özel olarak yükseltgenmesi **glikozu glikuronik asite** dönüştürür. Aynı şekilde **galaktozun** C6'sının seçimli yükseltgenmesi ise **galakturonik asit** verir.



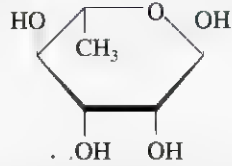
Bir aldozun doğrudan yükseltgenmesi, önce bir aldehiti bir karboksilik aside dönüştürür (Altbölüm 22.6B). 1° alkol gruplarına etkiyen tüm yükseltgen reaktifler 2° alkol gruplarına da etkir. Buna göre bir aldozdan bir uronik asitin laboratuvar sentezinde bu grupların yükseltgenmeden korunması gerekir. Bunu göz önünde tutarak D-galaktozu D-galakturonik aside dönüştürecek uygun bir yükseltgenme için bir yöntem öneriniz (*İpucu:* Altbölüm 22.5D'ye bakınız).

Problem 22.19

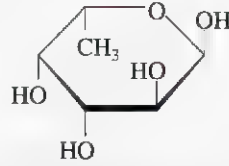
Monosakkaritlerin —OH grupları —H ile yer değiştirmiş olanlarına **deoksi şekerler** denir. En önemli deoksi şeker DNA'da bulunan **deoksiribozdur**. Polisakkaritlerde yaygın olarak bulunan diğer deoksi şekerler L-ramnoz ve L-fukozdur.



β -2-Deoksi-D-riboz



α -L-Ramnoz
(6-deoksi-L-mannoz)

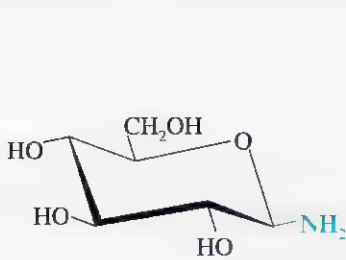


α -L-Fukoz
(6-deoksi-L-galaktoz)

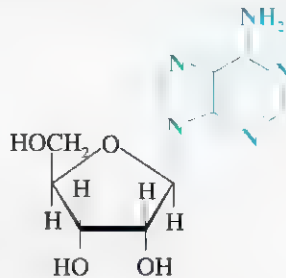
22.15 AZOT İÇEREN ŞEKERLER

22.15A Glikozilaminler

Anomerik —OH'si amino grubuyla yer değiştirmiş şekere glikozilamin denir. Bunun örnekleri β -D-glikopiranozilamin ve adenozindir.



β -D-Glikopiranozilamin



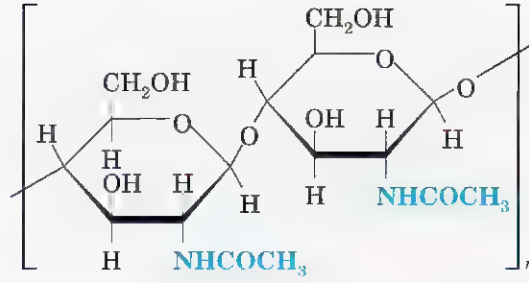
Adenozin

Adenozin, aynı zamanda **nükleosit** de denilen bir glikozilamin örneğidir. Nükleositler amino bileşeni bir pirimidin veya purin (Altbölüm 20.1B) olan ve şeker bileşeni ya D-riboz ya da 2-deoksi-D-riboz (D-ribozun 2. konumundaki oksijen çıkmış) olan glikozilaminlerdir. Nükleositler, RNA (ribonükleik asit) ve DNA'nın (deoksiribonükleik asit) önemli bileşenleridir. Bunların özelliklerini Altbölüm 25.2'de ayrıntılı olarak ele alacağız.

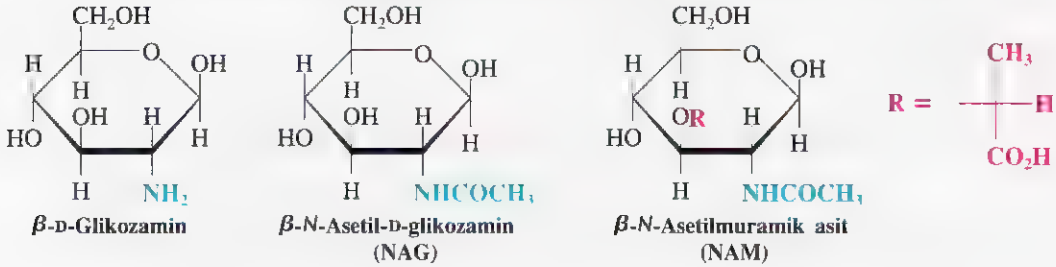
22.15B Amino Şekerler

Anomerik olmayan —OH grubu amino grubuyla yer değiştirmiş bir şekere **amino şeker** adı verilir. Buna bir örnek **D-glikozamindir**. Bir çok durumda amino grubu, *N*-ase-

Şekil 22.18 Kitinin yapısının bir kısmı. Tekrarlanan birimler $\beta(1 \rightarrow 4)$ bağlantılı *N*-asetilglukozaminlerdir.



til-D-glikozaminde olduğu gibi asetillenir. *N*-Asetilmuramik asit bakteri hücre duvarlarının önemli bir bileşenidir (Alt bölüm 24.10).



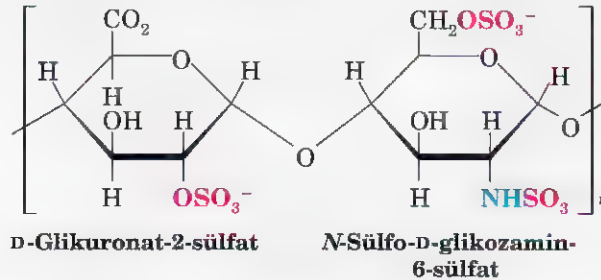
D-Glikozamin, istakoz ve yengeçlerin kabuğunda, böcek ve örümceklerin dış isketlerinde bulunan **kitinin** hidrolizinden elde edilebilir. Kitinde olduğu gibi, D-glikozaminin amino grubu asetillenir; bu yüzden gerçekte tekrarlanan birim *N*-asetilglukozamindir (Şekil 22.18). Kitindeki glikozit bağlantıları $\beta(1 \rightarrow 4)$ 'tür. X ışınları analizleri kitinin selülozunkine benzer yapıya sahip olduğunu gösterir.

D-Glikozamin, sülfatlanmış bir polisakkarit olan ve başka, birer atlayarak tekrarlayan D-glikuronat-2-sülfat ve *N*-sülfo-D-glikozamin-6-sülfat birimlerinden oluşan **heparinden** de (Şekil 22.18) izole edilebilir. Heparin atardamar duvarlarında sıralanan mast hücrelerinin hücre içi granüllerinde bulunur ve yaralanmalarda salındığında kanın pıhtılaşmasını engeller. İşlevinin dolaşan pıhtı oluşumunu önlemek olduğu görülmektedir. Heparin ameliyat sonrası hastalarda kan pıhtılaşmasını engellemek üzere yaygın olarak kullanılır.

22.16 HÜCRE YÜZEYİNİN GLİKOLİPİT VE GLİKOPROTEİNLERİ

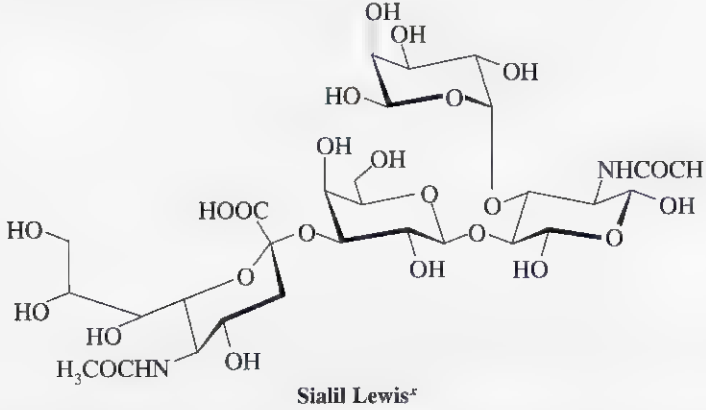
1960'tan önce karbohidratların biyolojisinin pek fazla ilgi çekici olmadığı, karbohidratların hücrelerde bir çeşit soy dolgu maddesi olduğu, yalnızca bir enerji kaynağı ve bitkilerde yapısal malzeme olduğu düşünülüyordu. Oysa, araştırmalar göstermişti ki karbohidratlar glikozit bağlarıyla lipitlere (Bölüm 23) ve proteinlere (Bölüm 24) bağ-

Şekil 22.19 Kanın pıhtılaşmasını önleyen bir polisakkarit olan heparinin kısmi yapısı.



lanmışlardır ve bunlara sırasıyla, **glikolipitler** ve **glikoproteinler** denir. Bunlar, hücre içi olaylarda geniş bir aralıkta işlev görürler. Aslında tüm proteinler glikoproteinlerdir. Bunların karbohidrat içeriği %1'den az olabileceği gibi %90'dan fazla bile olabilir.

Hücre yüzeyindeki glikolipitlerin ve glikoproteinlerin (Alt bölüm 23.6A) hücrenin diğer hücrelerle ve saldırgan bakteri ve viruslerle etkileşen maddeleri oldukları artık biliniyor. Eklem iltihabı gibi bazı hastalık hallerinde veya iyileşmelerde hücre yüzeyi karbohidratlarının tanınması gereklidir. Bu tür işlevi olan önemli bir karbohidrat sialil Lewis^x tir (bölüm grişine bakınız).



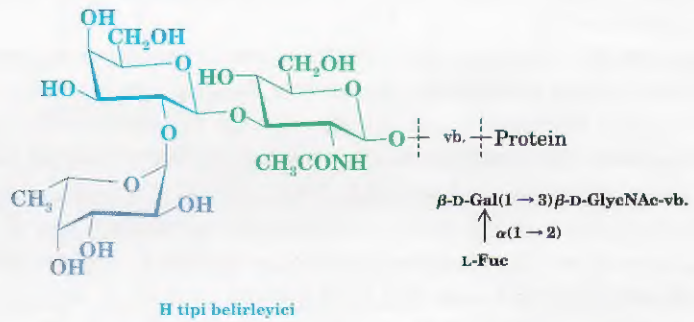
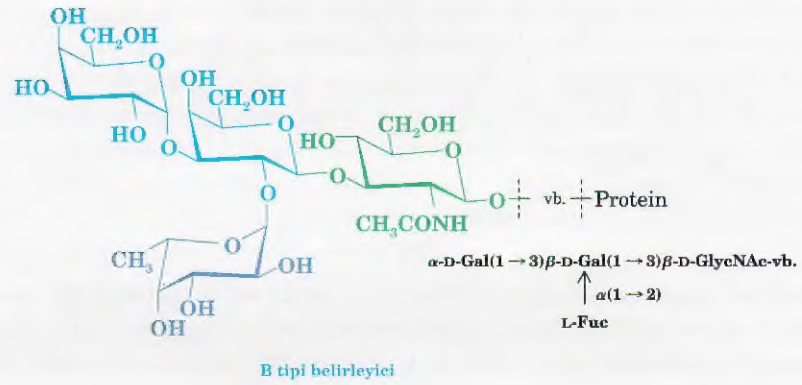
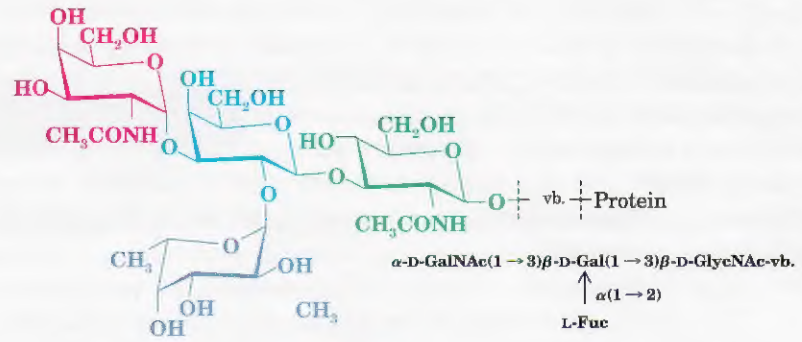
İnsan kan grupları, glikolipit ve glikoprotein yapılarındaki karbohidratların nasıl bir biyokimyasal işaretçiler olarak davrandıklarının bir başka örneğidir. A, B ve O kan türleri sırasıyla kan hücresi yüzeyindeki A, B ve H belirleyicileriyle tayin edilir. (O belirleyici tipinin garip adlandırılması karmaşık tarihi bir olaya dayanır.) AB tipi kan hücreleri hem A hem B belirleyicilerini içerirler. Bu belirleyiciler A, B ve H **antijenlerinin** karbohidrat kısımlarıdır.

Antijenler, bir hayvana enjekte edildiklerinde **antikorların** üremesine yol açan karakteristik kimyasal maddelerdir. Her antikor, karşılığı olan en az iki antijeni bağlayabilir ve onların birleşmesine yol açabilir. Kırmızı kan hücrelerinin birleşmesi onların kümelenmelerine (birlikte yığın haline gelmelerine) yol açar. Bir kan naklinde bu kümelenme damarların ölümcül tıkanmasına neden olabilir.

Kan hücrelerinde A tipi antijen olan bireylerin serumunda anti-B antikorları bulunur. B tipi antijeni olan bireylerin serumunda ise anti-A antikorları bulunur. AB grubu hücreleri olan kişilerde hem A hem B antijeni vardır, fakat ne anti-A ne de anti-B antikorları bulunur. O tipi olanların kan hücrelerinde ne A ne de B antijenlerini bulunur fakat hem anti A hem anti-B antikorları vardır.

A, B ve H antijenleri sadece indirgen olmayan uçlarındaki monosakkarit birimleriyle farklılık gösterirler. H tipi antijen (Şekil 22.20) A tipi ve B tipi antijenlerin başlangıç oligosakkaritidir. Kan tipi A olan bireylerde de H antijeninin uçtaki galaktoz biriminin 3-OH grubuna bir *N*-asetilgalaktozamin birimi ekleyen bir enzim vardır. Kan tipi B olan kişilerde ise bunun yerine özel olarak galaktoz ekleyen bir enzim bulunur. O grubu kana sahip bireylerde bu enzim aktif değildir.

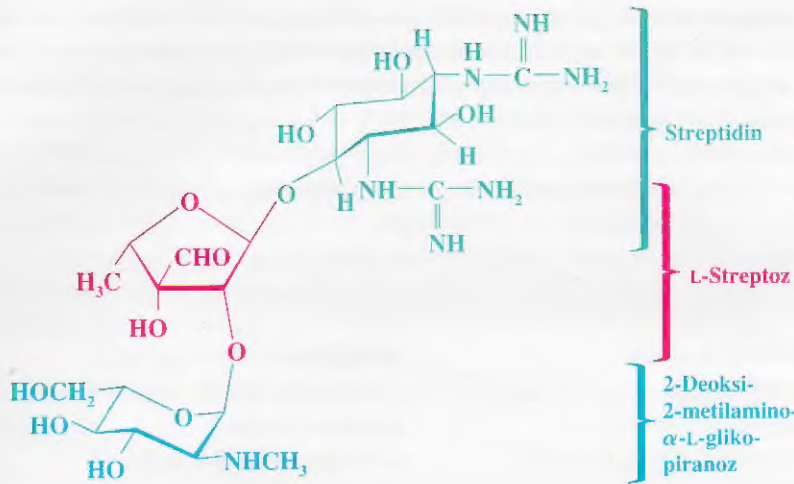
Antijen antikor etkileşimleri, kan gruplarını belirleyenlerde olduğu gibi, bağışıklık sisteminin temelidir. Bu etkileşimler antijendeki bir glikolipitin veya glikoproteinin antikorun bir glikolipti veya glikoproteini tarafından kimyasal olarak tanınmasını içerir. “Antikor Katalizli Aldol Kondensasyonlarının Kimyası”nda (Bölüm 19) antikorları içeren kimyayı farklı boyutlarıyla gördük. Bu konuyu Bölüm 24’ün girişinde “Tasarımcı Katalizör”lerde ve “Bazı Katalitik Antikorların Kimyası”nda göreceğiz.



Şekil 22.20 A, B ve O grubu kanlarda antijenik belirleyicilerin uç monosakkaritleri. H tipi belirleyici, kan grubu O alan bireylerde bulunur ve A ve B tipi belirleyicilerin çıkış maddesidir. Bu oligosakkarit antijenler kırmızı kan hücresi zarında sabitlenmiş protein moleküllerine ya da taşıyıcı lipitlere bağlıdır (bir hücre zarı için Şekil 23.8'e bakınız). Ac = asetil, Gal = D-galaktoz, GalNAc = N-asetilgalaktozamin, GlycNAc = N-asetilglukozamin, Fuc = Fukoza.

22.17 KARBOHİDRAT ANTİBİYOTİKLER

Karbohidrat kimyasındaki en önemli buluşlardan biri *streptomisin* denilen karbohidrat antibiyotığının 1994 yılında izolasyonudur. Streptomisin aşağıda gösterilen üç alt birimden oluşur:



Bu üç bileşen de sıradışıdır: Amino şeker L-glikoz esaslıdır; streptoz dallanmış zincirli bir monosakkarittir; ve streptidin ise şeker bile değildir, amino siklitol denen bir sikloheksan türevidir.

Bu ailenin diğer üyeleri kanamisinler, neomisinler ve gentamisinler (gösterilmemiştir) olarak adlandırılan antibiyotiklerdir. Tümü bir veya daha fazla amino şekere bağlı bir amino siklitol yapısındadır. Glikozidik bağlanma hemen hemen tamamen α 'dır. Bu antibiyotikler, penisilinlere dirençli bakterilere karşı özellikle yararlıdır.

Karbohidratların Tepkimelerinin Özeti

Karbohidratların tepkimeleri birkaç istisna dışında önceki bölümlerde gördüğümüz fonksiyonel grupların, özellikle, aldehytler, ketonlar ve alkollerin tepkimeleridir. Karbohidratların en temel tepkimeleri yarı-asetal ve asetal oluşumu ve hidrolizidir. Yarı-asetal gruplarını, karbohidratlarda piranoz ve furanoz halkaları; asetal gruplarını, glikozit türevleri; birbiriyle birleşmiş monosakkaritleri, di-, tri-, oligo-, ve polisakkaritler oluştururlar.

Karbohidratların diğer tepkimeleri alkol, karboksilik asit ve türevlerininkini içerir. Karbohidratın hidroksil gruplarının alkillenmesi eterleri; açillenmesi esterleri verir. Alkilleme ve açilleme tepkimeleri bir dönüşüm yapılırken, karbohidrat hidroksil grubunu tepkimeden korumak için bazen kullanılabilir. Hidroliz tepkimeleri, karbohidratların ester ve lakton türevlerini tekrar polihidroksi yapısına dönüştürülür. Aldehyt ve ketonların enolleşmesi epimerleşmeye ve aldoz ve ketozların birbirine dönüşmesine yol açar. Osazon oluşmasında amonyak türevlerinin, Kiliani-Fischer sentezinde siyanürün katılması gibi aldehyt ve ketonların katılma tepkimeleri de oldukça yararlıdır. Killiani-Fischer sentezinden elde edilen nitrillerin hidrolizlenmesi karboksilik asitleri verir.

Karbohidrat kimyasında yükseltgenme ve indirgenme tepkimelerinin de yeri vardır. Aldehytlerin ve ketonların borhidrür indirgenmesi ve katalitik hidrojenlenme gibi indirgenme tepkimeleri aldoz ve ketozları alditollere çevirmek için kullanılır. Tollens ve Benedict reaktifleriyle yükseltgeme şekerdeki yarı-asetal bağlantı için bir testtir. Brom-

lu su bir aldosen aldehyt grubunu aldonyk asite yükseltger. Nitrik asit, bir aldosen hem aldehyt hem de uç hidroksimetil grubunu aldonyk asite (bir dikarboksilik asit) yükseltger. Son olarak karbohidratların periyodat bölünmesi yapı aydınlatmada faydalanılabilen yükseltgenmiş kısımlar verir.

Anahtar Terimler ve Kavramlar

Monosakkaritler	Altbölümler 22.1A ve 22.2
Disakkaritler	Altbölümler 22.1A ve 22.12
Oligosakkaritler	Altbölüm 22.1A
Polisakkaritler (glikanlar)	Altbölümler 22.1A ve 22.13
D-L adlandırması	Altbölüm 22.2B
Fischer izdüşümleri	Altbölüm 22.2C
Halkalı yarı-asetaller	Altbölüm 22.2C
Furanoz yapısı	Altbölüm 22.2C
Piranoz yapısı	Altbölüm 22.2C
Anomerik karbon	Altbölüm 22.2C
α anomer, β anomer	Altbölüm 22.2C
Haworth formülü	Altbölüm 22.2C
Mutarotasyon	Altbölüm 22.3
Glikozit	Altbölüm 22.4
Aglakon	Altbölüm 22.4
Halkalı asetal	Altbölüm 22.5D
İndirgen şeker	Altbölümler 22.6A
Epimerler	Altbölümler 17.3A ve 22.8
Osazonlar	Altbölüm 22.8
Glikolipitler	Altbölüm 22.16
Glikoproteinler	Altbölüm 22.16

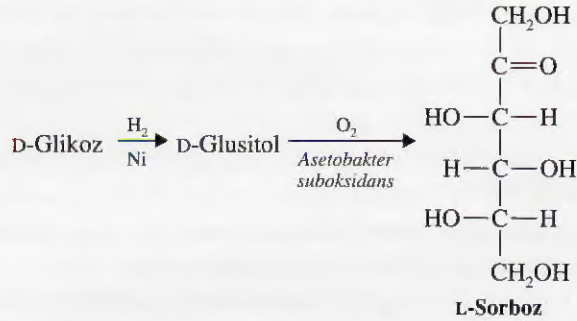
EK PROBLEMLER 22.20 Aşağıdakilerin her birini göstermek üzere uygun yapı formülleri yazınız.

- | | |
|------------------------|--------------------------------|
| (a) Bir aldopentoz | (j) Bir indirgen şeker |
| (b) Bir ketoheksoz | (k) Bir piranozit |
| (c) Bir L-monosakkarit | (l) Bir furanozit |
| (d) Bir glikozit | (m) Epimerler |
| (e) Bir aldonyk asit | (n) Anomerler |
| (f) Bir aldonyk asit | (o) Bir fenilosazon |
| (g) Bir aldonylakton | (p) Bir disakkarit |
| (h) Bir piranoz | (q) Bir polisakkarit |
| (i) Bir furanoz | (r) Bir indirgen olmayan şeker |

22.21 Aşağıdakilerin her biri için konformasyon formüllerini yazınız; (a) α -D-allopiranoz (b) metil β -D-allopiranozit (c) metil 2,3,4,6-tetra-O-metil- β -D-allopiranozit.

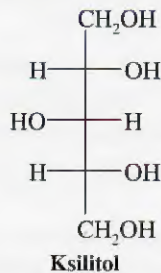
* Yıldızla işaretlenmiş problemler "çözülmesi daha zor olan problemler"dir.

- 22.22** D-Ribozun furanoz ve piranoz şekillerinin yapılarını yazınız. Periyodat yükseltgenmesiyle bir metil ribopiranozit ve bir metil ribofuranoziti nasıl ayırt edebileceğinizi gösteriniz.
- 22.23** Bir kaynak kitap, D-mannozu sağa çeviren olarak gösterirken bir diğeri sola çeviren olarak gösteriyor. Her iki kaynak da doğrudur. Açıklayınız.
- 22.24** C Vitamininin ticari sentezinin başlangıç maddesi L-sorbozdur (aşağıdaki tepkimeye bakınız) ve bu, D-glikozdan aşağıdaki tepkime dizisiyle sentezlenir:



Bu tepkime dizisinin ikinci basamağında bakteriyle yükseltgenme yapıldığı görülüyor. *Asetobakter suboksidans* bu basamağı %90 verimle başarır. Sentezin toplam sonucu bir D-aldoheksozun (D-glikoz) bir L-ketoheksoza (L-sorboz) dönüşümüdür. Bu, bakteriyel yükseltgenmenin özgülüğü açısından ne anlam ifade eder.

- 22.25** Hangi iki aldöz L-sorbozun (Problem 22.24) verdiğiyle aynı fenilosazonu verir.
- 22.26** Fruktoz (Problem 22.13) ve sorboz (Problem 22.24) ile birlikte iki 2-ketoheksoz daha vardır. Bunlar *psikoz*, ve *tagatoz*dur. D-Psikoz D-allozun (veya D-altroz) verdiğiyle aynı; D-tagatoz ise D-galaktozun (veya D-toloz) verdiğiyle aynı fenilosazonu verir. D-Psikoz ve D-tagatozun yapıları nasıldır?
- 22.27** A, B ve C üç aldoheksozdur. A ve B, bir katalizörle hidrojenlendiklerinde aynı optikçe aktif alditölü verirler. A ve B, fenilhidrazinle etkileştirildiklerinde ise farklı fenilosazonları verirler. B ve C aynı fenilosazonu fakat farklı alditöleri verirler. Bunların D şekerler olduğunu kabul ederek A, B ve C'nin adlarını ve yapılarını yazınız.
- 22.28** Ksilitol, şekersiz sakızlarda kullanılan bir tatlandırıcıdır. Uygun bir monosakkaritten başlayarak ksilitolün mümkün bir sentezini tasarlayınız.



- 22.29** Monosakkaritlerin bir baz içerisinde karmaşık izomerleşmeler vermelerine karşın (bkz. Altbölüm 22.5), aldonik asitler, piridinle ısıtıldıklarında kendi-